

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年5月11日 (11.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/049339 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/4985 (2006.01)

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
 [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 禎之 (SATO, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 栗原 秀樹 (KURIHARA, Hideki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 上條 香織 (KAMIJO, Kaori) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 小野崎 祐 (ONOZAKI, Yu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 辻野 俊明 (TSUJINO, Toshiaki) [JP/JP]; 〒3002611

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/020763

(22) 国際出願日: 2005年11月7日 (07.11.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

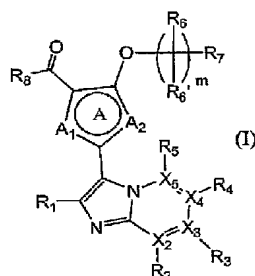
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
 特願2004-323438 2004年11月8日 (08.11.2004) JP

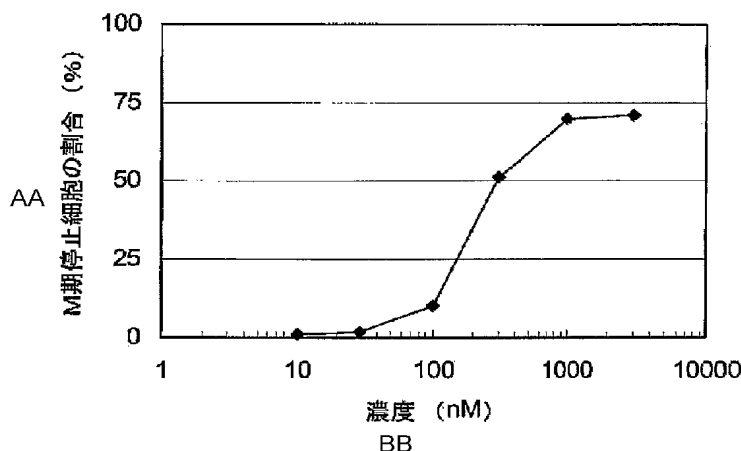
[続葉有]

(54) Title: NOVEL FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規縮環イミダゾール誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula [I] below or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. [I] [In the formula, the ring A represents a five-membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from a nitrogen atom or the like; A₁ and A₂ represent nitrogen atoms or the like; all of X₂, X₃, X₄ and X₅ represent carbon atoms, or one of X₂, X₃, X₄ and X₅ represents a nitrogen atom and the rest represent carbon atoms; R₁ represents a hydrogen atom or the like; R₂, R₃, R₄ and R₅ represent hydrogen atoms or the like; R₆ and R₆' represent hydrogen atoms or the like; R₇ represents an aryl group or the like; and R₈ represents an amino group or a hydroxy group.]



AA... M PHASE-ARRESTED CELL POPULATION (%)
 BB... CONCENTRATION (nM)

[続葉有]



茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 杉本 哲哉 (SUGIMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 渡辺 明子 (WATANABE, Akiko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). ミツ谷 守弘 (MITSUYA, Morihiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 駒谷 秀也 (KOMATANI, Hideya) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

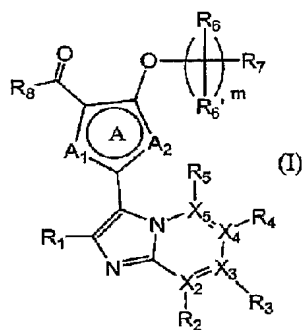
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、一般式 [I] :



[式中、A 環は、窒素原子等から選択されるヘテロ原子を少なくとも 1 個含む、5 員環の芳香族複素環基であり、A₁ 及び A₂ は、窒素原子等であり、; X₂、X₃、X₄ 及び X₅ は、すべてが炭素原子であるか、又は、X₂、X₃、X₄ 及び X₅ のいずれか 1 個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり; R₁ は、水素原子等であり; R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は、水素原子等であり; R₆ 及び R₆' は、水素原子等であり; R₇ は、アリール基等であり; R₈ は、アミノ基又はヒドロキシ基である。] で示される化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル、に関する。

明 細 書

新規縮環イミダゾール誘導体

5 技術分野

本発明は医薬の分野で有用であり、P L K 1 阻害作用に基づいて腫瘍細胞の増殖を阻害し抗腫瘍効果を発揮する、新規縮環イミダゾール誘導体、及びそれを含むP L K 1 阻害剤並びに抗がん剤に関する。

10 背景技術

正常細胞と比較してがん細胞は一般的に増殖が活発であるとされており、多くの場合、細胞周期制御機構の異常による無秩序な増殖ががんの原因であると考えられている。細胞周期において有糸分裂期（M期）は、染色体を娘細胞に均等に分配するステップであり、この過程の厳密な制御は細胞の増殖、生存に不可欠である。従って、M期の進行を阻害することは細胞増殖の抑制に有効な手段であると考えられ、実際にタキソールやビンクリスチン等のM期を標的とした抗がん剤が臨床で有効な成績を収めている。

M期の進行の多くのステップがタンパク質のリン酸化を行うプロテイン・キナーゼによって制御されていることが知られている。P L K（ポロ ライク キナーゼ（polo like kinases））ファミリーはM期を含む細胞周期の制御に重要な役割を果たしているセリンスレオニンキナーゼであり、P L K 1、P L K 2、P L K 3、S A Kの4つの類似したタンパク質から構成される（ネイチャー・レビュー・モレキュラー・セル・バイオロジー（Nat. Rev. Mol. Cell Biol.）、第5巻、429 頁、（2004年））。その中でもP L K 1は哺乳動物細胞のM期の複数の重要な段階に関与していることが知られている。即ち、P L K 1はM期への進入、中心体の制御、染色体の分離、細胞質分裂等の各ステップに、様々な基質をリン酸化することによって関与していることが報告されている（ネイチャー・レビュー・モレキュラー・セル・バイオロジー（Nat. Rev. Mol. Cell Biol.）、第5巻、429 頁、（2004年））。

さらに、P L K 1はヒトの様々ながん組織において過剰発現しているという報告が多数ある。例えば、非小細胞肺癌（オンコジーン（Oncogene）、第14巻、543頁、（1997年））、頭頸部がん（キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第15巻、2794頁、（1999年））においてP L K 1の過剰発現が認められ、またP L K 1の過剰発現はこれら患者の予後と相関するというデータが得られている。他に、大腸がん、食道がん、卵巣がん、メラノーマといったがん種においてもP L K 1の発現が上昇しているという報告がある。以上の報告は、P L K 1の過剰発現が細胞の癌化になんらかの形で関与していること、またP L K 1の機能が特にがん細胞におけるM期の進行に重要である、ということを示唆している。

これらの事実より、P L K 1を標的とした抗がんアプローチとしての可能性が考えられる。実際に、様々な実験手法を用いてがん細胞に対するP L K 1の機能阻害効果を調べる実験が複数報告されている。例えばP L K 1の機能阻害変異体をウイルスベクターを用いて細胞内に発現させる実験では、P L K 1阻害によるがん細胞選択的な細胞死の誘導が報告されている（セル・グロウス・アンド・ディファレンシエーション（Cell growth & Diff.）、第11巻、615頁、（2000年））。

またPLK1に対するsiRNA (ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 第94巻、1863頁、(2002年)) が、がん細胞に増殖阻害やアポトーシスを誘導するという報告もある。さらに、PLK1に対するshRNA (ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 第96巻、862頁、(2004年)) やアンチセンスオリゴヌクレオチド (オンコジーン (Oncogene)、第21巻、3162頁、(2002年)) がマウスXenograftモデルで抗腫瘍効果を示すことが報告されている。これらの実験結果は、PLK1活性の阻害が、がん細胞に増殖抑制や細胞死の誘導をもたらすことを示しており、PLK1阻害剤が抗がん剤として有効であることを強く示唆している。

過去にPLK阻害作用を有する化合物に関する特許出願はなされている (国際公開第2004/014899号パンフレットなど)。しかしながら、優れたPLK1阻害作用を有する縮環イミダゾール誘導体については、今まで報告されていない。

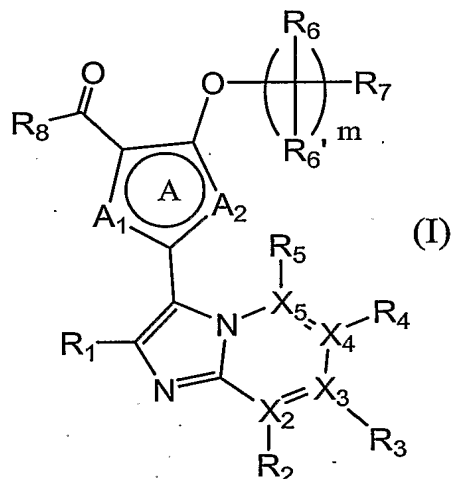
発明の開示

PLK1阻害作用に基づく抗腫瘍剤を開発すべく、PLK1阻害作用を示すと共に、それに基づく細胞増殖抑制作用が優れた新規縮環イミダゾール誘導体を創製することが本発明の解決課題である。

本発明者等は、上記課題を解決すべく、新規縮環イミダゾール誘導体を広く合成し、一般式 [I] で表される化合物が、優れたPLK1阻害作用、及びそれに基づく細胞増殖抑制作用を示すことを見いだして本発明を完成した。

即ち、本発明は、

一般式 [I] :



[式中、

A環は、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含む、5員環の芳香族複素環基であり、

A₁及びA₂は、同一若しくは異なって、CH、窒素原子、NH、硫黄原子、又は酸素原子であるが、A₁及びA₂が同時にCHであることなく、

X₂、X₃、X₄、及びX₅は、すべてが炭素原子であるか、又は、X₂、X₃、X₄、及びX₅のいずれか1個が窒素原子であり、残りすべてが炭素原子であり (ここで、X_i (iは、2、3、4又は5

である。)が、窒素原子であるとき、その対応する R_i (i は、2、3、4又は5である。)は、 X_i と一緒に窒素原子を形成する。)、

m は、1又は2の整数であり、

R_1 は、水素原子、ハロゲン原子で1個又は2個以上置換されてもよいメチル基、又は<置換基群 α >から選択される置換基であり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、同一若しくは異なって、水素原子又は $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であり [ここで、

Y_1 は、単結合、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CONH$ 、又は $NHCO$ であり；

Y_2 は、単結合又は $(CW_iW_i')_n$ であり (ここで、 n は、1ないし4のいずれかの整数であり、 i は、1ないし n のいずれかの整数であり、 $(CW_iW_i')_n$ は、 $n=1$ のとき (CW_1W_1') を表し、 $n=2$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')$ を表し、 $n=3$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')-(CW_3W_3')$ を表し、 $n=4$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')-(CW_3W_3')-(CW_4W_4')$ を表し、ここで、 W_1 、 W_2 、 W_3 、及び W_4 並びに W_1' 、 W_2' 、 W_3' 、及び W_4' は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は<置換基群 β_1 >から選択される置換基である。);

Y_3 は、単結合、 NH 、 NR_a 、 S 、 O 、又は COO であり (ここで、 R_a は、<置換基群 β_1 >から選択される置換基、又は<置換基群 β_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基である。);

Y_4 は、水素原子、<置換基群 β_1 >から選択される置換基、<置換基群 β_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、 $R_bC(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ 、 $NR_dR_d'-(CHZ_2)_q-C(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ 、 $NR_eR_e'-(CHZ_3)_r-C(=O)-(CHZ_1)_p-$ 、シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、又は該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基 (ここで、

当該シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラルキル基、又はヘテロアリール基は、下記：

1) 低級アルキル基；

2) <置換基群 β_1 >から選択される置換基；

3) <置換基群 β_1 >から選択される置換基で置換される低級アルキル基；

4) $R_bC(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ ；

5) $NR_dR_d'-(CHZ_2)_q-C(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ ；

6) $NR_eR_e'-(CHZ_3)_r-C(=O)-(CHZ_1)_p-$ ；及び

7) 置換されてもよいシクロアルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する2個の水素原子が、オキソ基で置換されていてもよく；

p 、 q 、及び r は、同一若しくは異なって、0、1、又は2であり；

Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_b は、<置換基群 β_2 >から選択される置換基、<置換基群 β_2 >から選択される同一若し

くは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基であり；

R_d は、水素原子、＜置換基群 β_2 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_2 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基であり；

5 R_d 及び R_d' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_e 及び R_e' は、水素原子又は低級アルキル基であるか、或いは、 R_e 及び R_e' は、その結合する窒素原子とともに、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基から選択される脂肪族複素環基を形成する。)である。]、

10 但し、上記 X_i (i は、2、3、4又は5である。)が、窒素原子であるとき、その対応する R_i (i は、2、3、4又は5である。)は、 X_i と一緒に窒素原子を形成し、

R_e 及び R_e' は、同一若しくは異なって、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又はシクロアルキル基であるか、或いは R_e 及び R_e' が一緒になって、オキソ基を形成するが、但し、 m が2のとき、隣接する2組の R_e 及び R_e' が共にオキソ基を形成

15 することはない。)、

R_7 は、置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基であり、

R_8 は、アミノ基又はヒドロキシ基であり、

＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞及び＜置換基群 β_2 ＞は、下記のように定義される。

＜置換基群 α ＞：

20 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びアミノ基

＜置換基群 β_1 ＞：

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N、N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、

25 低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、及びカルボキシル基

＜置換基群 β_2 ＞：

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及び低級アルカノイル基]で示される化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル、である。

30 なお、上記式(I)で表される化合物には、当該化合物のラセミ体のみならず、存在可能なすべてのエナンチオマー及びジアステレオマーを含む。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

上記式(I)中の「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s

e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「5員環の芳香族複素環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む、5員の芳香族環状基をいい、例えばチエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「シクロアルキル基」とは、3 員ないし 8 員の脂肪族環状基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「アリール基」とは、炭素数 6 個ないし 14 個の単環式、二環式、又は三環式の芳香族炭化水素基などをいい、例えば、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラニル基などが挙げられる。

上記式 (I) 中の「ヘテロアリール基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む、芳香族複素環基をいい、例えば、5 員ないし 7 員の単環式複素環基、及び、これに 3 員ないし 8 員の環が縮合した縮環式複素環基などであり、具体的には、チエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基などが挙げられる。

上記式 (I) 中の「脂肪族複素環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含み、単環又は 2 環ないし 3 環からなる縮合環である、飽和若しくは不飽和脂肪族複素環基をいい、例えば、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフラニル基、イミダゾリジニル基、チオモルホリノ基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基等が挙げられる。また、脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する 2 個の水素原子が、オキシ基で置換されていてもよい。また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。

上記式 (I) 中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の窒素原子に上記「低級アルキル基」が N-置換した基をいい、例えば N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の窒素原子に上記「低級アルキル基」が N, N-ジ置換した基をいい、例えば N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジイソブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「N-低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子に上記「低級アルキル基」が N-置換した基をいい、例えば N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子に

上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した基をいい、例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基の硫黄原子に上記「低級アルキル」が結合した基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の窒素原子に上記「低級アルキルスルホニル基」がN-置換した基をいい、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「N-低級アルキルアミノスルホニル基」とは、スルホニル基の硫黄原子に上記「低級アルキルアミノ基」が結合した基をいい、例えばN-メチルアミノスルホニル基、N-エチルアミノスルホニル基、N-プロピルアミノスルホニル基、N-イソプロピルアミノスルホニル基、N-ブチルアミノスルホニル基、N-イソブチルアミノスルホニル基、N-tert-ブチルアミノスルホニル基、N-ペンチルアミノスルホニル基、N-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基」とは、スルホニル基の硫黄原子に上記「ジ低級アルキルアミノ基」が結合した基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノスルホニル基、N, N-ジエチルアミノスルホニル基、N, N-ジプロピルアミノスルホニル基、N, N-ジイソプロピルアミノスルホニル基、N, N-ジブチルアミノスルホニル基、N, N-ジイソブチルアミノスルホニル基、N, N-ジtert-ブチルアミノスルホニル基、N, N-ジペンチルアミノスルホニル基、N, N-ジヘキシルアミノスルホニル基、N-エチル-N-メチルアミノスルホニル基、N-メチル-N-プロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に上記「低級アルキル基」が結合した基をいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基の炭素原子に上記「低級アルコキシ基」が結合した基をいい、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基の炭素原子に上記「低級アルキル基」が結合した基をいい、カルボニル基の炭素原子に炭素数1ないし5個のアルキル基が結合した基が好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられる。

「PLK」とは、ポロ ライク キナーゼ (polo like kinases) を表す。

「PLK1阻害剤」とは、ポロ ライク キナーゼ1阻害剤である。

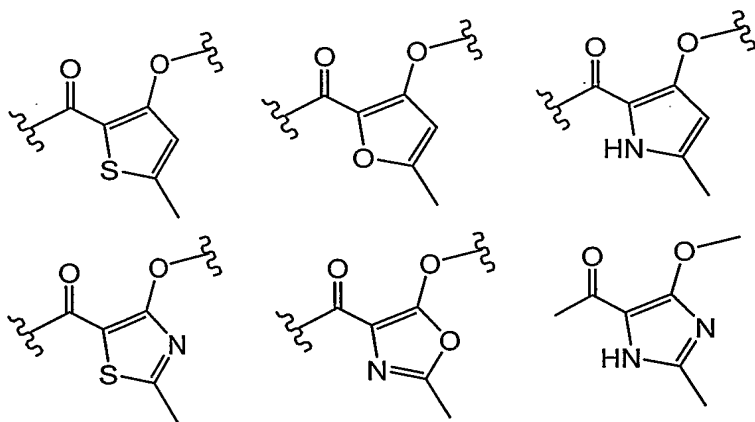
「その薬学的に許容される塩若しくはエステル」、及び「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」の説明は後述する。

5

上記式 (I) で示される化合物の実施の形態についてさらに詳しく説明する。

A環は、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含む、5員環の芳香族複素環基であり、A₁及びA₂は、同一若しくは異なって、CH、窒素原子、NH、硫黄原子、又は酸素原子であるが、A₁及びA₂が同時にCHであることない。

10 ここで、A環の例を、下記に記載する。

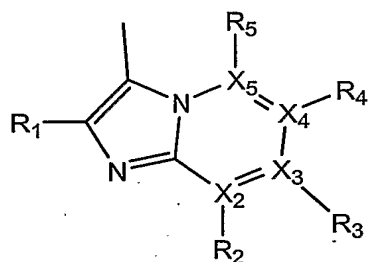


A₁及びA₂は、好ましくは、A₁が硫黄原子であり、かつ、A₂がCH又は窒素原子である。

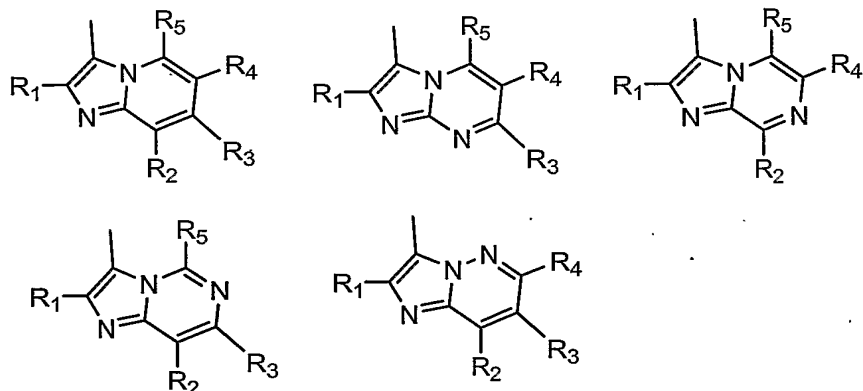
X₂、X₃、X₄、及びX₅は、すべてが炭素原子であるか、又は、X₂、X₃、X₄、及びX₅のいずれか1個が窒素原子であり、残りすべてが炭素原子であり、ここで、X_i (iは、2、3、4又は5である。)が、窒素原子であるとき、その対応するR_i (iは、2、3、4又は5である。)は、X_iと一緒に窒素原子を形成する。

15

一般式 (I) の下記の部分構造：



を、X₂、X₃、X₄、及びX₅に関して例示すると、次のようになる。



X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 に関して、好ましくは、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のすべてが炭素原子であるか、又は、 X_2 、 X_4 、及び X_5 が炭素原子であり、 X_3 は窒素原子である。

m は、1又は2の整数であり、好ましくは、1である。

- 5 R_1 は、水素原子、ハロゲン原子で1個又は2個以上置換されてもよいメチル基、又は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びアミノ基（以下、これを＜置換基群 α ＞という。）から選択される置換基であり； R_1 は、好ましくは、水素原子又はハロゲン原子であり、さらに好ましくは、水素原子である。

- 10 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、同一若しくは異なって、水素原子又は $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であり、ここで、

Y_1 は、単結合、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CONH$ 、又は $NHCO$ であり；

- 15 Y_2 は、単結合又は $(CW_iW_i')_n$ であり（ここで、 n は、1ないし4のいずれかの整数であり、 i は、1ないし n のいずれかの整数であり、 $(CW_iW_i')_n$ は、 $n=1$ のとき (CW_1W_1') を表し、 $n=2$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')$ を表し、 $n=3$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')-(CW_3W_3')$ を表し、 $n=4$ のとき $(CW_1W_1')-(CW_2W_2')-(CW_3W_3')-(CW_4W_4')$ を表し、ここで、 W_1 、 W_2 、 W_3 、及び W_4 並びに W_1' 、 W_2' 、 W_3' 、及び W_4' は、同一若しくは異なって、水素原子； 低級アルキル基； 又は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル
- 20 スルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、 N -低級アルキルアミノスルホニル基、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、及びカルボキシ基（以下、これを＜置換基群 β_1 ＞という。）から選択される置換基である。）；

- 25 Y_3 は、単結合、 NH 、 NR_a 、 S 、 O 、又は COO であり（ここで、 R_a は、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基である。）；

- 30 Y_4 は、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、 $R_bC(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ 、 $NR_dR_d'-(CHZ_2)_q-C(=O)NR_c-(CHZ_1)_p-$ 、 $NR_eR_e'-(CHZ_3)_r-C(=O)-(CHZ_1)_p-$ 、シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、又は該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル

基（ここで、

当該シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラルキル基、又はヘテロアリール基は、下記：

- 1) 低級アルキル基；
- 5 2) <置換基群 β_1 >から選択される置換基；
- 3) <置換基群 β_1 >から選択される置換基で置換される低級アルキル基；
- 4) $R_b C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ ；
- 5) $NR_d R_d' - (CHZ_2)_q - C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ ；
- 6) $NR_e R_e' - (CHZ_3)_r - C(=O) - (CHZ_1)_p -$ ；及び
- 10 7) 置換されてもよいシクロアルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する2個の水素原子が、オキシ基で置換されていてもよく；

p 、 q 、及び r は、同一若しくは異なって、0、1、又は2であり；

Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

- 15 R_b は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、及び低級アルカノイル基（以下、これを<置換基群 β_2 >という。）から選択される置換基、<置換基群 β_2 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基であり；

- 20 R_c は、水素原子、<置換基群 β_2 >から選択される置換基、又は<置換基群 β_2 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基であり；

R_d 及び R_d' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

- 25 R_e 及び R_e' は、水素原子又は低級アルキル基であるか、或いは、 R_e 及び R_e' は、その結合する窒素原子とともに、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基から選択される脂肪族複素環基を形成する。）である。

なお、既に上述したとおり、上記 X_i （ i は、2、3、4又は5である。）が、窒素原子であるとき、その対応する R_i （ i は、2、3、4又は5である。）は、 X_i と一緒に窒素原子を形成する。

- 30 ここで、 R_2 及び R_5 は、好ましくは、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、又はハロゲン原子で1個ないし3個置換されていてもよいメチル基であり； R_2 及び R_5 は、より好ましくは、両方ともに水素原子である。

R_3 及び R_4 は、好ましくは、同一若しくは異なって、水素原子又は $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であり、ここで、

<置換基群 β_{1a} >が、

- 35 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基、であり；

Y_1 は、単結合、 CH_2 、又はOであり；

Y_2 は、単結合又は $(CW_i W_i')_n$ であり（ここで、 W_i 、 W_i' 、 n は、上記と同じである。）；

Y_3 は、単結合、NH、又はN(CH_3)であり；

Y_4 は、＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される置換基； ＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基； アゼチジル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリノ基から選択される脂肪族複素環基； ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基；
 5 又は、該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基である。なお、当該脂肪族複素環基及びヘテロアリール基は、下記：

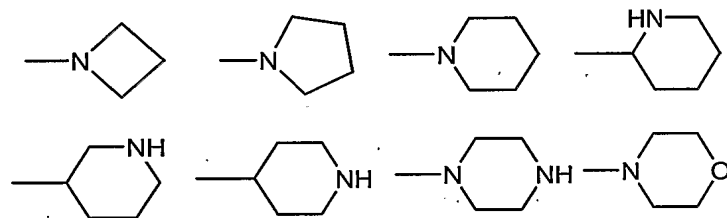
- 1) 低級アルキル基；
- 2) ＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される置換基； 及び
- 3) ＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基；

10 から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。

ここで、 R_3 及び／又は R_4 が、同一若しくは異なって、 $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であるとき、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 の組合せの例を、ケース1ないし14に記載する。ケース1ないし14の説明において、「置換されていてもよい脂肪族複素環基」とは、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリノ基から選択される脂肪族複素環基であって、下記：

- 15 1) 低級アルキル基；
- 2) ＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される置換基； 及び
- 3) ＜置換基群 β_{1a} ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい基をいうものとする。なお、当該脂肪族複素環基中、同一の炭素原子に結合する水素原子2個は、オキシ基で置換されてもよい。また、上記「置換されていてもよい脂肪族複素環基」の結合形態を例示すると下記のようになる。



ケース1： Y_1 が、単結合であり； Y_2 が、単結合であり； Y_3 が、単結合であり； Y_4 が、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基である場合。
 25

ケース2： Y_1 が、単結合であり； Y_2 が、単結合であり； Y_3 が、単結合であり； Y_4 が、置換されていてもよい脂肪族複素環基である場合。

ケース3： Y_1 が、単結合であり； Y_2 が、単結合であり； Y_3 が、NH又はN(CH₃)であり； Y_4 が、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基である場合。
 30

ケース4： Y_1 が、Oであり； Y_2 が、単結合であり； Y_3 が、単結合であり； Y_4 が、置換されていてもよい脂肪族複素環基である場合。

ケース5： Y_1 が、Oであり； Y_2 が、(CH₂)_nであり； Y_3 が、単結合であり； Y_4 が、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基である場合。

35 ケース6： Y_1 が、Oであり； Y_2 が、(CH₂)_nであり； Y_3 が、単結合であり； Y_4 が、

置換されていてもよい脂肪族複素環基である場合。

ケース 7 : Y_1 が、O であり ; Y_2 が、 $(CH_2)_n$ であり ; Y_3 が、NH 又は $N(CH_3)$ であり ; Y_4 が、<置換基群 β_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基である場合。

5 ケース 8 : Y_1 が、 CH_2 であり ; Y_2 が、単結合であり ; Y_3 が、単結合であり ; Y_4 が、<置換基群 β_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基である場合。

ケース 9 : Y_1 が、 CH_2 であり ; Y_2 が、単結合であり ; Y_3 が、単結合であり ; Y_4 が、置換されていてもよい脂肪族複素環基である場合。

10 ケース 10 : Y_1 が、 CH_2 であり ; Y_2 が、単結合であり ; Y_3 が、NH であり ; Y_4 が、<置換基群 β_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基である場合。

ケース 11 : Y_1 が、CONH であり ; Y_2 が、 $(CH_2)_n$ であり ; Y_3 が、単結合であり ; Y_4 が、置換されていてもよい脂肪族複素環基である場合。

15 ケース 12 : Y_1 が、NHCO であり ; Y_2 が、 $(CH_2)_n$ であり ; Y_3 が、単結合であり ; Y_4 が、<置換基群 β_1 > から選択される置換基である場合。

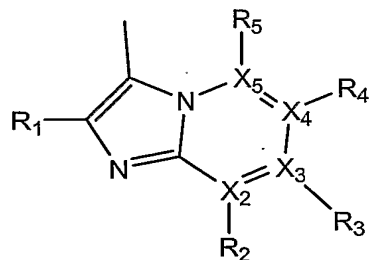
ケース 13 : Y_1 が、 CH_2 であり ; Y_2 が、単結合であり ; Y_3 が、 NR_a であり (ここで、 R_a は、<置換基群 β_1 > から選択される置換基、又は<置換基群 β_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基である。) ; Y_4 が、<置換基群 β_1 > から選択される置換基、又は<置換基群 β_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基である場合。

20 ケース 14 : Y_1 が、 CH_2 であり ; Y_2 が、単結合であり ; Y_3 が、 NR_a であり (ここで、 R_a は、前記と同じである。) ; Y_4 が、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基、或いは、該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基である場合。

25 また、 R_3 及び R_4 は、より好ましくは、 R_3 が水素原子であり、 R_4 が、水素原子、<置換基群 β_{1b} > から選択される置換基、<置換基群 β_{1b} > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されてもよい低級アルキル基、又は、置換されてもよいピペラジニル基で置換される低級アルキル基であり、ここで、<置換基群 β_{1b} > が、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、及びメチルスルホニル基、である。

30 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 に関して、特に好ましくは、 R_2 、 R_3 及び R_5 は、いずれも水素原子であり、かつ、 R_4 が、水素原子、<置換基群 β_{1b} > から選択される置換基、又は<置換基群 β_{1b} > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されてもよい低級アルキル基であり、<置換基群 β_{1b} > が、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、及びメチルスルホニル基、である。

35 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 に関して、とりわけ好ましくは、 R_2 、 R_3 、及び R_5 が水素原子であり、 R_4 が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシメチル基、又はメチルスルホニルメチル基である。
また、一般式 (I) の下記の部分構造 :



で特に好ましいものは、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、6-[(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル、6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル、6-[(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル、などが挙げられる。

ここで、上記から明らかなように、＜置換基群 β_1 ＞は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基（これは、前記の＜置換基群 β_{1a} ＞に相当する）であり、さらに好ましくは、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、及びメチルスルホニル基（これは、前記の＜置換基群 β_{1b} ＞に相当する）である。

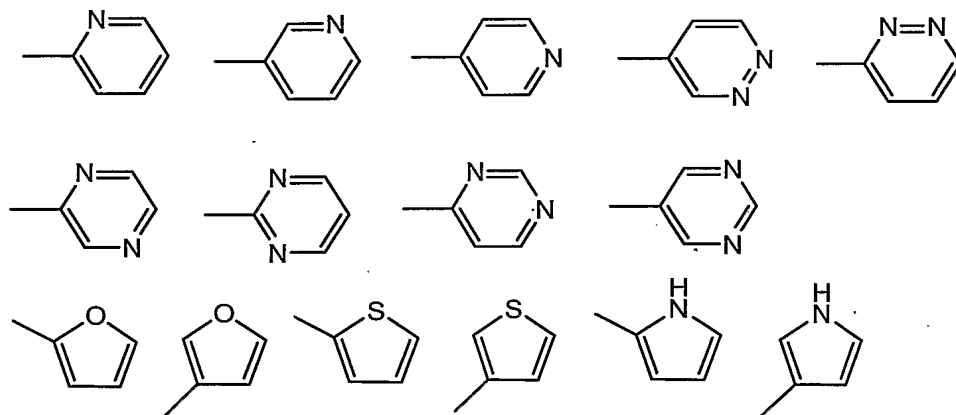
R_6 及び R_6' は、同一若しくは異なって、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又はシクロアルキル基であるか、或いは R_6 及び R_6' が一緒になって、オキソ基を形成するが、但し、 m が2のとき、隣接する2組の R_6 及び R_6' が共にオキソ基を形成することはない。

m が1であって、 R_6 及び R_6' が同時に水素原子でないときは、 R_6 及び R_6' が結合する炭素原子は、不斉炭素原子となる。かかる場合、上記式 (I) で示される化合物は、ラセミ体、R体、又はS体のいずれかで存在し得る。この場合、 R_6 及び R_6' の置換基の種類によるが、上記式 (I) で示される化合物は、PLK1阻害活性の観点から、R体又はS体のいずれか一方が好ましい。

R_6 及び R_6' は、好ましくは、同一若しくは異なって、水素原子又はメチル基であるが、両者が同時にメチル基であることなく； R_6 及び R_6' は、より好ましくは、いずれか一方が水素原子であり、もう一方がメチル基である。この場合、上記式 (I) で示される化合物は、PLK1阻害活性の観点から、R体が好ましい。

R_7 は、置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基である。

R_7 は、好ましくは、フェニル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基である。ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、及びピロリル基の結合形態を例示すると、以下のようになる。



上記 R_7 において、当該フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基は、下記：

1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び $R_a \text{CONR}_b-$ （ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。）（以下、これを<置換基群 γ_1 >という。）から選択される置換基；

2) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び $R_a \text{CONR}_b-$ （ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。）（以下、これを<置換基群 γ_4 >という。）から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい、低級アルキル基（ここで、当該置換基は、ヒドロキシ低級アルキル基でさらに置換されていてもよく、また、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該低級アルキル基中、同一の炭素原子に結合する2個の低級アルキル基が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよい。）；

3) <置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、及びチオモルホリノ基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。）（以下、これを<置換基群 γ_2 >という。）から選択される脂肪族複素環基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

4) <置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上

置換されてもよい、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基（ここで、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

5 5) $-(CR_f R_{f'})_k - NR_9 R_{10}$ （ここで、

k は、1、2、又は3であり；

R_f 及び $R_{f'}$ は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、また、 R_f 及び $R_{f'}$ が両方ともに低級アルキル基であるとき、同一の炭素原子に結合する R_f 及び $R_{f'}$ が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよく；

10 $-(CR_f R_{f'})_k$ 中の水素原子は、1個又は2個以上のハロゲン原子で置換されてもよく；

R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_{10} は、水素原子、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基； シクロアルキル基； ピリジル基、ピラジニル基、及びピリミジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基； ピリジル基、ピラジニル基、及びピペリジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基で置換される低級アルキル基； 又は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、オキソラニル基、及びチオラニル基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。）（以下、これを＜置換基群 γ_3 ＞という。）から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該シクロアル

20 キル基、芳香族複素環基、及び、脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）；及び

6) $-OR_{11}$ （ここで、 R_{11} は、下記a）又はb）：

a) $-(CH_2)_l - NR_{12} R_{13}$ （ここで、

25 l は、2、又は3であり；

R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基であるか、或いは

30 R_{12} 及び R_{13} が、その結合する窒素原子と一緒に、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）；又は

b) ＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基、である。）；

35 から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。

R_7 は、さらに好ましくは、フェニル基であり、当該フェニル基は、下記：

1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基（以下、これを＜置換基群 γ_{1a} ＞とい

う。) から選択される置換基 ;

2) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基(以下、これを<置換基群 γ_{4a} >という。) から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい、低級アルキル基 ;

3) <置換基群 γ_{1a} >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基(以下、これを<置換基群 γ_{2a} >という。) から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基 ;

4) $-(CH_2)_k-NR_9R_{10}$ (ここで、

k は、1、2、又は3であり ;

R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり ;

R_{10} は、水素原子、<置換基群 γ_{1a} >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基、又は炭素数5個ないし6個のシクロアルキル基であり、ここで、当該シクロアルキル基は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。) ; 及び

5) $-O-R_{11}$ (ここで、 R_{11} は、 $-(CH_2)_l-NR_{12}R_{13}$ であり、ここで、

l は、2、又は3であり ;

R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は<置換基群 γ_{1a} >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基である) ;

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。

ここで、上記から明らかなように、<置換基群 γ_1 >は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基(これは、前記の<置換基群 γ_{1a} >に相当する)である。また、<置換基群 γ_2 >は、好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基(これは、前記の<置換基群 γ_{1a} >に相当する)である。また、<置換基群 γ_4 >は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基(これは、前記の<置換基群 γ_{4a} >に相当する)である。

R_7 は、とりわけ好ましくは、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で少なくとも2位が置換されたフェニル基である。

R_7 は、さらにとりわけ好ましくは、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH_2-NR_9R_{10}$ (ここで、 R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり ; R_{10} は、ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキル基である。) で、その4位がさらに置換されたフェニル基である。

R_7 の好ましい例として、

2-クロロフェニル、

4- { [(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] メチル } フェニル、

2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル、
 2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル、
 2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル、
 2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル、
 4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル、
 4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル、などが挙げられる。

R₈は、アミノ基又はヒドロキシ基であり、好ましくは、アミノ基である。

また、上記式(I)で示される化合物は、好ましくは、

(a) 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例38)、

(b) 5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-[1-(2-ニトロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド(実施例44)、

(c) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド(実施例66)、

(d) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド(実施例107)、
 又は、

(e) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ピペラジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド(実施例119)、

(f) 3-{1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例166及び167)、

(g) 3-[(1R)-1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例174)、

(h) 3-[(1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例177)

(i) 3-{(1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例180)、

(j) 3-[(1R)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-{[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(実施例181)、

(k) 3-[(1R)-1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド(実施例184)、

(l) 3-[(1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エト

キシ) - 5 - (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例186)、

(m) 3 - { (1R) - 1 - [4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} - 5 - (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例187)、

(n) 3 - ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例197)、

(o) 3 - ((1R) - 1 - {4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2-クロロフェニル} エトキシ) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例201)、

(p) 3 - { (1R) - 1 - [4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例202)、

(q) 3 - [(1R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 5 - {6 - [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例203)、

(r) 3 - ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 5 - {6 - [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例207)、

(s) 3 - ((1R) - 1 - {4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2-クロロフェニル} エトキシ) - 5 - {6 - [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例208)、

(t) 4 - { (1R) - 1 - [4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} - 2 - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例220)、

(u) 4 - ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 2 - [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] - 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例221)、

(v) 4 - ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 2 - {6 - [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} - 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例224)、

(w) 3 - { (1R) - 1 - [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} - 5 - {6 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例230)、又は

(x) 4 - { (1R) - 1 - [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} - 2 - {6 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} - 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例235)、或いは、その薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

また、上記式 (I) で示される化合物は、さらに好ましくは、

(a a) 3- { (1R) - 1 - [4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} - 5 - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 180)、

5 (b b) 3- [(1R) - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - { [(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ] - 5 - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 181)、

(c c) 3- ((1R) - 1 - {4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - クロロフェニル} エトキシ) - 5 - (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 186)、

(d d) 3- ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 5 - [6- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 197)、

(e e) 3- ((1R) - 1 - {2-クロロ-4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) - 5 - {6- [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 207)、

(f f) 4- { (1R) - 1 - [4 - [(t-ブチルアミノ) メチル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} - 2 - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例 220)、

20 (g g) 4- { (1R) - 1 - [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} - 2 - {6- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} - 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド (実施例 235)、或いは、その薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

また、本願発明の好ましい形態は、次のようにも表現することができる。即ち、

(1) R_1 が水素原子であり； 及び、 R_2 及び R_5 が、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、又はハロゲン原子で 1 個ないし 3 個置換されていてもよいメチル基である、上記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル； 又は

(2) R_7 が、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基であり (ここで、当該フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基は、下記：

1) <置換基群 γ_1 > から選択される置換基；

2) <置換基群 γ_4 > から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されてもよい、低級アルキル基 (ここで、当該置換基は、ヒドロキシ低級アルキル基でさらに置換されていてもよく、また、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよく、また、当該低級アルキル基中、同一の炭素原子に結合する 2 個の低級アルキル基が一緒になって、炭素数 3 個ないし 5 個の環状構造を形成してもよい。)；

3) <置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、<置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で 1 個又は 2 個以上

置換されてもよい、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

4) ＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基（ここで、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

5) $-(CR_f R_{f'})_k - NR_9 R_{10}$ （ここで、

k は、1、2、又は3であり；

R_f 及び $R_{f'}$ は、同一若しくは異なっており、水素原子又は低級アルキル基であり、また、 R_f 及び $R_{f'}$ が両方ともに低級アルキル基であるとき、同一の炭素原子に結合する R_f 及び $R_{f'}$ が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよく；

$-(CR_f R_{f'})_k$ 中の水素原子は、1個又は2個以上のハロゲン原子で置換されてもよく；

R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_{10} は、水素原子、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基； シクロアルキル基； ピリジル基、ピラジニル基、及びピリミジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基； ピリジル基、ピラジニル基、及びピペリジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基で置換される低級アルキル基； 又は＜置換基群 γ_3 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該シクロアルキル基、芳香族複素環基、及び、脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）； 及び

6) $-OR_{11}$ （ここで、 R_{11} は、下記a) 又はb)）；

a) $-(CH_2)_l - NR_{12} R_{13}$ （ここで、

l は、2、又は3であり；

R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なっており、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基であるか、或いは、

R_{12} 及び R_{13} が、その結合する窒素原子と一緒に、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）； 又は

b) ＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基、である。）；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、＜置換基群 γ_1 ＞、＜置換基群 γ_2 ＞、＜置換基群 γ_3 ＞、及び＜置換基群 γ_4 ＞が、下記：

＜置換基群 γ_1 ＞：

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、

低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び $R_a \text{CONR}_b-$ （ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。）

<置換基群 γ_2 >:

ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、及びチオモルホリノ基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。）

<置換基群 γ_3 >:

ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、オキソラニル基、及びチオラニル基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。）

<置換基群 γ_4 >:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び $R_a \text{CONR}_b-$ （ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。）

である、上記式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル；又は

(3) X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のすべてが炭素原子であるか、又は、 X_2 、 X_4 、及び X_5 が炭素原子であり、 X_3 は窒素原子であり；及び、 R_8 がアミノ基である、上記(2)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル；又は

(4) A_1 が硫黄原子であり、かつ、 A_2 がCH又は窒素原子であり；及び、 m が1である、上記

(3)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル；又は

(5) R_6 及び R_6' が、同一若しくは異なって、水素原子又はメチル基であるが、両者が同時にメチル基であることなく；

R_7 が、フェニル基であり、当該フェニル基は、下記：

1) <置換基群 γ_1 >から選択される置換基；

2) <置換基群 γ_4 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい、低級アルキル基（ここで、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該低級アルキル基中、同一の炭素原子に結合する2個の低級アルキル基が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよい。）；

3) <置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、<置換基群 γ_2 >から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基；

4) $-(CH_2)_k-NR_9R_{10}$ （ここで、

k は、1、2、又は3であり；

R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_{10} は、水素原子、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基、又は炭素数5個ないし6個のシクロアルキル基であり、ここで、当該シクロアルキル基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。); 及び

5) $-O-R_{11}$ (ここで、 R_{11} は、 $-(CH_2)_1-NR_{12}R_{13}$ であり、ここで、

1は、2、又は3であり;

R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基である);

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、＜置換基群 γ_1 ＞、＜置換基群 γ_2 ＞、及び＜置換基群 γ_4 ＞が、下記:

＜置換基群 γ_1 ＞:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基

＜置換基群 γ_2 ＞:

ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基、

＜置換基群 γ_4 ＞:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基、である、上記(4)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル; 又は

(6) R_7 が、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で少なくとも2位が置換されたフェニル基である、上記(5)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル; 又は

(7) R_3 及び R_4 が、同一若しくは異なって、水素原子又は $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であり(ここで、

Y_1 は、単結合、 CH_2 、又はOであり;

Y_2 は、単結合又は $(CW_1W_1')_n$ であり(ここで、 W_1 、 W_1' 、 n は、上記と同じである。);

Y_3 は、単結合、NH、又はN(CH_3)であり;

Y_4 は、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基; <置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基; アゼチジル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリノ基から選択される脂肪族複素環基; ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基; 又は、該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基であり(ここで、当該脂肪族複素環基及びヘテロアリール基は、下記:

1) 低級アルキル基;

2) <置換基群 β_1 ＞から選択される置換基; 及び

3) <置換基群 β_1 ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基;

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。) ; 及び、

<置換基群 β_1 >が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基、である。]、上記(6)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル ; 又は

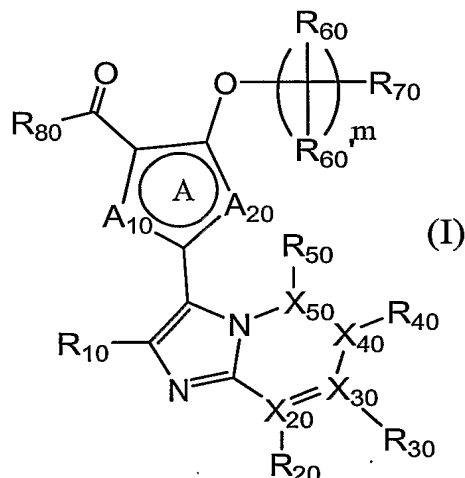
- 5 (8) R_7 が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ (ここで、 R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり ; R_{10} は、ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキル基である。) で、その4位がさらに置換されたフェニル基である、上記(7)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル ; 又は

(9) R_2 、 R_3 及び R_5 が、いずれも水素原子であり ;

- 10 R_4 が、水素原子、<置換基群 β_1 >から選択される置換基、又は<置換基群 β_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基であり ;

<置換基群 β_1 >が、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、及びメチルスルホニル基、である、上記(8)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル、である。

また、本発明の別の実施形態は、次のようにも表すことができる。即ち、一般式[I] :



15

[式中、

A環は、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含む、5員環の芳香族複素環基であり、

- 20 A_{10} 及び A_{20} は、同一若しくは異なって、CH、窒素原子、NH、硫黄原子、又は酸素原子であるが、 A_{10} 及び A_{20} が同時にCHであることなく、

X_{20} 、 X_{30} 、 X_{40} 、及び X_{50} は、すべてが炭素原子であるか、又は、 X_{20} 、 X_{30} 、 X_{40} 、及び X_{50} のいずれか1個が窒素原子であり、残りすべてが炭素原子であり (ここで、 X_{i0} ($i0$ は、2、3、4又は5である。) が、窒素原子であるとき、その対応する R_{i0} ($i0$ は、2、3、4又は5である。) は、 X_{i0} と一緒に窒素原子を形成する。)、

- 25 m は、1又は2の整数であり、

R_{10} は、水素原子、ハロゲン原子で1個又は2個以上置換されてもよいメチル基、又は<置換基群 α_0 >から選択される置換基であり、

R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、及び R_{50} は、同一若しくは異なって、水素原子又は $-\text{Y}_{10}-\text{Y}_{20}-\text{Y}_{30}-\text{Y}_{40}$ であり [ここで、

Y_{10} は、単結合、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $CONH$ 、又は $NHCO$ であり；

Y_{20} は、単結合又は (CW_iW_i') $_n$ であり（ここで、 n は、1 ないし 4 のいずれかの整数であり、 i は、1 ないし n のいずれかの整数であり、 (CW_iW_i') $_n$ は、 $n=1$ のとき (CW_1W_1') を表し、 $n=2$ のとき $(CW_1W_1') - (CW_2W_2')$ を表し、 $n=3$ のとき $(CW_1W_1') - (CW_2W_2') - (CW_3W_3')$ を表し、 $n=4$ のとき $(CW_1W_1') - (CW_2W_2') - (CW_3W_3') - (CW_4W_4')$ を表し、ここで、 W_1 、 W_2 、 W_3 、及び W_4 並びに W_1' 、 W_2' 、 W_3' 、及び W_4' は、同一若しくは異なつて、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 β_0 ＞から選択される置換基である。）；

Y_{30} は、単結合、 NH 、 $N(CH_3)$ 、 S 、 O 、又は COO であり；

Y_{40} は、水素原子、＜置換基群 β_0 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_0 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、又はヘテロアリール基（ここで、当該シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、又はヘテロアリール基は、下記：

1) 低級アルキル基；

2) ＜置換基群 β_0 ＞から選択される置換基； 及び

3) ＜置換基群 β_0 ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する 2 個の水素原子が、オキシ基で置換されていてもよい。）である。]

但し、上記 X_{i0} ($i0$ は、2、3、4 又は 5 である。) が、窒素原子であるとき、その対応する R_{i0} ($i0$ は、2、3、4 又は 5 である。) は、 X_{i0} と一緒になって窒素原子を形成し、

R_{60} 及び R_{60}' は、同一若しくは異なつて、水素原子、＜置換基群 β_0 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_0 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよい低級アルキル基であるか、或いは R_{60} 及び R_{60}' が一緒になって、オキシ基を形成し（ここで、 m が 2 のとき、隣接する 2 組の R_{60} 及び R_{60}' が共にオキシ基を形成することはない。）、

R_{70} は、置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基であり、

R_{80} は、アミノ基又はヒドロキシ基であり、

＜置換基群 α_0 ＞及び＜置換基群 β_0 ＞は、下記のように定義される。

＜置換基群 α_0 ＞：

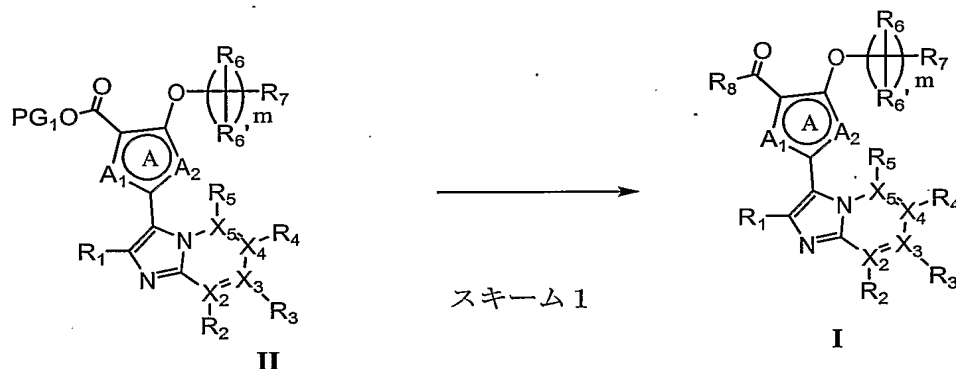
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びアミノ基

＜置換基群 β_0 ＞：

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、 N -低級アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、 N -低級アルキルアミノスルホニル基、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、及びカルボキシ基]で示される化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル、である。

次に、一般式 (I) で示される本発明に係る化合物の代表的な製造方法について説明する。

スキーム 1: 式 (II) の化合物から式 (I) の化合物の製造法



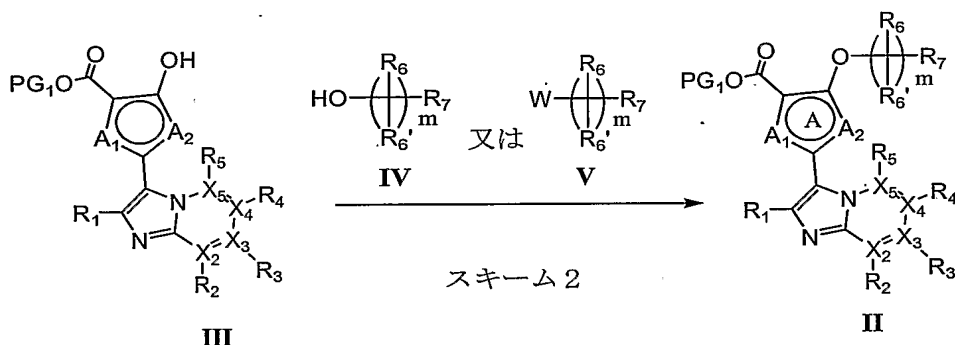
5 上記式 (I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 R_8 はOHである。)の化合物は、上記式 (II) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。)の化合物における保護基 PG_1 を除去することにより得ることができる。ここで、 PG_1 は、例えばメチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、アリルなどであり、好ましくはメチル、tert-ブチルなどである。保護基 PG_1 の除去は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法 [例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えばアルカリを用いる加水分解反応や酸を用いる加溶媒分解により行うことができる。

また、式 (I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 R_8 は NH_2 である。)の化合物は、上記方法より得られた式 (I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 R_8 はOHである。)で示される化合物を、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、クロロホルム等の溶媒中、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド中、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて、アンモニア等のアミンとの縮合反応に付すことにより合成することができる。この場合、反応温度は、使用される原料化合物に応じて、当業者が適宜選択できるが、通常、室温から使用される溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

また、上記式 (I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 R_8 は NH_2 である。)の化合物は、上記式 (II) (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。)の化合物をメタノール、エタノール、プロパノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、好ましくはメタノール、エタノール中アンモニアとの封管加熱反応に付すことにより合成することができる。反応温度は、使用される原料化合物に応じて、当業者が適宜選択でき

るが、通常、室温から使用される溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間から72時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

スキーム2： 式(I I)の化合物の代表的な製造法

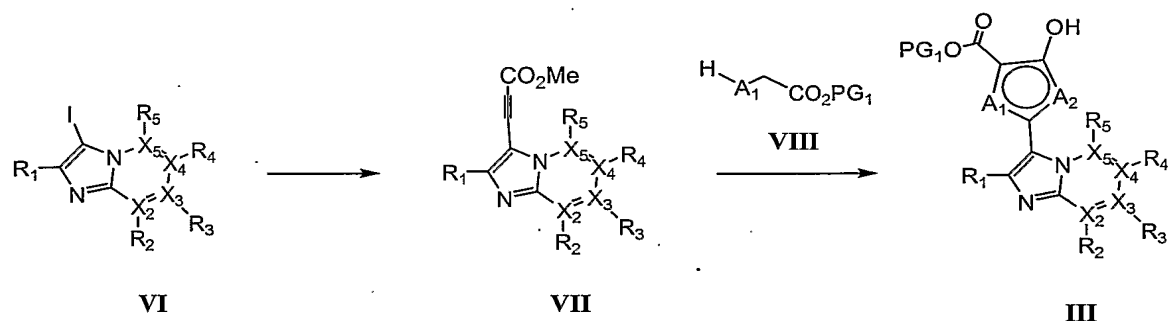


5 上記式(I I)の化合物(ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。)は、上記式(I I I)(ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。)の化合物と上記式(I V)(ここで、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義である。)の化合物との光延反応(Synthesis, 1981, 1)により得ることができる。例えば、
10 上記式(I I I)の化合物と上記式(I V)の化合物を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンのいずれか、及びアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルのいずれか、と反応させることにより合成することができる。当該反応においては、上記式(I I I)の化合物1
15 モルに対して、上記式(I V)の化合物を1~3モル、好ましくは1モル用いる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、 0°C から室温である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

或いは、上記式(I I)の化合物(ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。)は、上記式(I I I)の化合物と上記式(V)の化合物(ここで、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 W は、ヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。)を、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、炭酸カリウム等の塩基と反応させることにより合成することも
20 できる。当該反応においては、上記式(I I I)の化合物1モルに対して、上記式(V)の化合物を1~3モル、好ましくは1モル用いる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、室温から 100°C であり、好ましくは 60
25 ~ 80°C である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

なお、上記式(I V)の化合物は、例えば、4-メチル-ベンジルアルコール等であり、上記式(V)の化合物は、例えば、3-ニトロ-ベンジルブロマイド等であり、市販で入手できるか、或いは、市販で入手できる化合物から当業者に周知慣用な方法を用いて合成することができる。

スキーム3： 式(I I I)の化合物の代表的な製造法



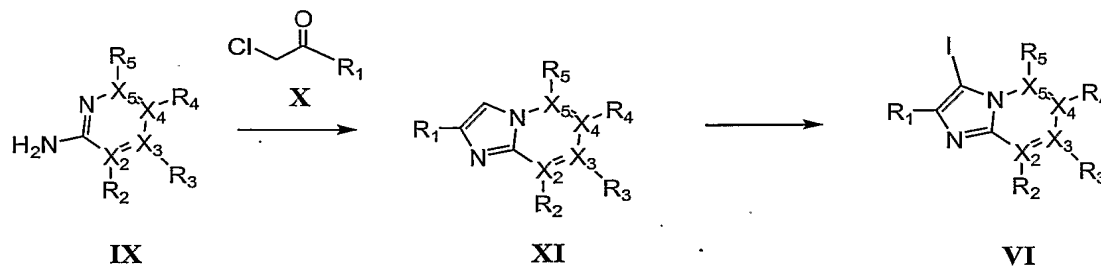
スキーム 3

第一に、上記式 (V I I) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物は、上記式 (V I) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物をソノガシラ反応 (Tetrahedron Lett., 50, 4467 (1975), Synth. Commun., 28, 327 (1998) など) に付することによって得ることができる。例えば、上記式 (V I) の化合物を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中で、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) ジクロリド等のパラジウム触媒及びヨウ化銅などの銅触媒並びに炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、プロピオール酸メチルと反応させることにより、対応する上記式 (V I I) の化合物を合成することができる。この場合、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

第二に、上記式 (I I I) の化合物 (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義であり、 A_1 は、S又はNHであり、 A_2 は、CHであり、 PG_1 は保護基である。) は、上記式 (V I I) の化合物と上記式 (V I I I) (ここで、 A_1 は、S又はNHであり、 PG_1 は保護基である。) の化合物を付加環化反応 (Chem. Ber., 99, 1558 (1966), Helv. Chim. Acta, 47, 1748 (1964) など) に付することによって得ることができる。例えば、上記式 (I I I) の化合物は、上記式 (V I I) の化合物と上記式 (V I I I) の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン等の溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基と反応させることにより合成することができる。当該反応においては、上記式 (V I I) の化合物1モルに対して、上記式 (V I I I) の化合物を1~3モル、好ましくは1モル用いる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、0℃から室温から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

なお、上記式 (V I I I) の化合物は、例えば、チオグリコール酸メチル等であり、市販で入手できるか、或いは、市販で入手できる化合物から当業者に周知な方法を用いて合成することができる。

スキーム 4: 式 (V I) の化合物の代表的な製造法



スキーム 4

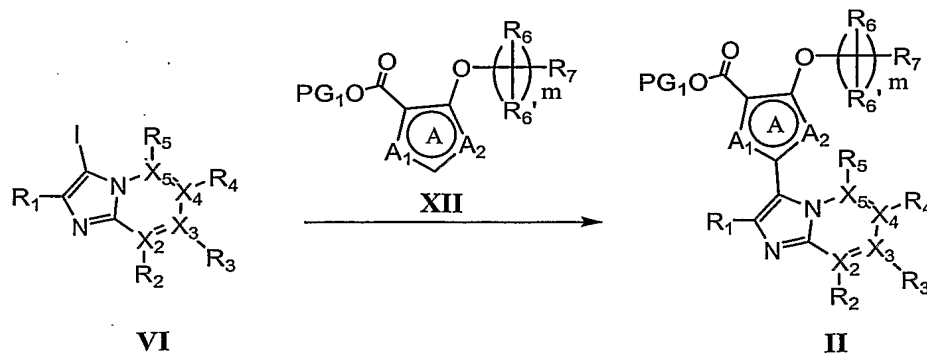
第一に、上記式 (X I) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の縮環イミダゾール誘導体は、常法 (例えば、J. Med. Chem., 39, 2856 (1996) など) により、上記式 (I X) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物と上記式 (X) (ここで、 R_1 は、前記と同義である。) の α -ハロゲン化カルボニル化合物を反応させることにより容易に調製できる。

なお、上記式 (I X) の化合物は、例えば、2-アミノピリジン等であり、市販で入手できるか、或いは、市販で入手できる化合物から当業者に周知な方法またはそれに準じた方法を用いて合成することができる。

第二に、上記式 (V I) の化合物 (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) は、1, 4-ジオキササン中、上記 (X I) の化合物をN-ヨードこはく酸イミドと反応させることにより調製できる (J. Org. Chem., 654 (20), 6572 (2000) など)。当該反応は、上記式 (X I) の化合物1モルに対して、N-ヨードこはく酸イミド1~3モル、好ましくは1モル用いる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0℃から室温であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1時間から12時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

スキーム 5 : 式 (I I) の化合物の別の製造法

下記式 (I I) の化合物 (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。) は、以下に示す製造法により合成することもできる。



スキーム 5

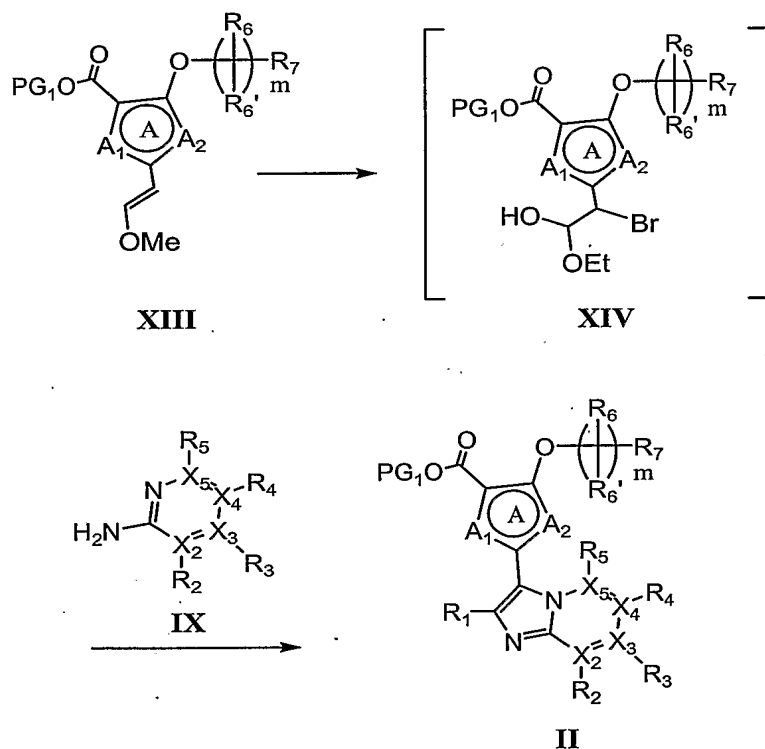
上記式 (I I) の化合物は、上記式 (V I) の化合物 (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) と上記式 (X I I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。) の化合物のカップリング反応により得ることができる (有機合成協会誌、62 (4)、355 (2004))。

例えば、上記式 (V I) の化合物を、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド等のパラジウム触媒及びテトラブチルアンモニウムフロライド或いはフッ化銀などの触媒存在下、上記式 (X I I) の化合物と反応させることにより、対応する上記式 (I I) の化合物を合成することができる。

なお、上記式 (X I I) の化合物は、例えば、3-ベンジルオキシ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル等であり、市販で入手できる3-ヒドロキシ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル等の化合物からスキーム2に示した方法またはそれに準じた方法を用いて合成することができる。

スキーム6： 式 (I I) の化合物の別の製造法

下記式 (I I) の化合物 (ここで、 A_1 、 A_2 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 R_1 は、水素原子であり、 PG_1 は保護基である。) は、以下に示す製造法により合成することもできる。



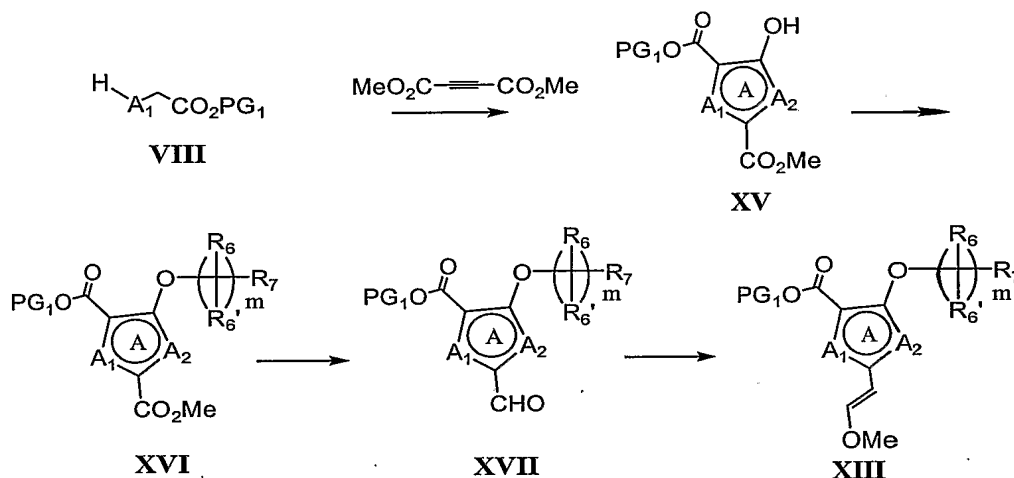
スキーム6

上記式 (I I) の化合物は、1, 4-ジオキササン中、上記式 (X I V) (ここで、 A_1 、 A_2 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。) の化合物と上記式 (I X) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物から合成される。

当該反応においては、上記式 (XIV) の化合物 1 モルに対して、上記式 (IX) の化合物を 1 ～ 3 モル、好ましくは 1 モル用いる。反応温度は使用される原料化合物に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、室温から溶媒の沸点であり、好ましくは室温から 50℃である。また、反応は 1 時間から 24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

- 5 ここで、上記式 (XIV) の化合物は、上記 (XIII) (ここで、 A_1 、 A_2 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。) の化合物を、1, 4-ジオキサン中、N-ブロモこはく酸イミドと反応させて調製することができる。当該反応においては、上記 (XIII) の化合物 1 モルに対して、N-ブロモこはく酸イミドを 1 ～ 3 モル、好ましくは 1 モル用いる。反応温度は使用される原料化合物に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0℃から室温であり、
10 好ましくは室温である。また、反応は、通常、1 時間から 12 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。また、得られた上記 (XIV) の化合物は単離精製することなく、次の反応に付することができる。

スキーム 7： 式 (XIII) の化合物の製造法



スキーム 7

15

- 第一に、上記式 (XV) (ここで、 A_1 は、前記と同義であり、 A_2 は、CHであり、 PG_1 は *tert*-ブチルである。) の化合物は、上記式 (VIII) (ここで、 A_1 は、前記と同義であり、 PG_1 は *tert*-ブチルである。) で示される化合物及びアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルを、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン等の溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基と反応させることにより合成することができる (Chem. Ber., 87, 1229 (1954) など)。当該反応においては、上記式 (VIII) の化合物 1
20 モルに対して、アセチレンジカルボン酸ジメチルエステルを 1 ～ 3 モル、好ましくは 1 モル用いる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、
25 出来るが、通常、0℃から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1 時間から 24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

第二に、上記式 (XVI) (ここで、 A_1 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 A_2 は、CHであり、 PG_1 は *tert*-ブチルである。) の化合物は、上記式 (XV) の化合物より、スキーム 2

に示した方法またはそれに準じた方法を用いて合成することができる。

第三に、上記式 (XVI I) (ここで、 A_1 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 A_2 は、CHであり、 PG_1 は t -ブチルである。) の化合物は、上記式 (XVI) の化合物より、適宜、当業者に周知慣用な方法 (アドバンスド・オーガニック・ケミストリー第4版 (Advanced Organic Chemistry Fourth Edition)、J. マーチ (Jerry March) 著、WILEY. INTERSCIENCE社 参照)、及び/又は、下記に例示する方法、もしくはこれに準ずる方法を用いることで得ることができる。

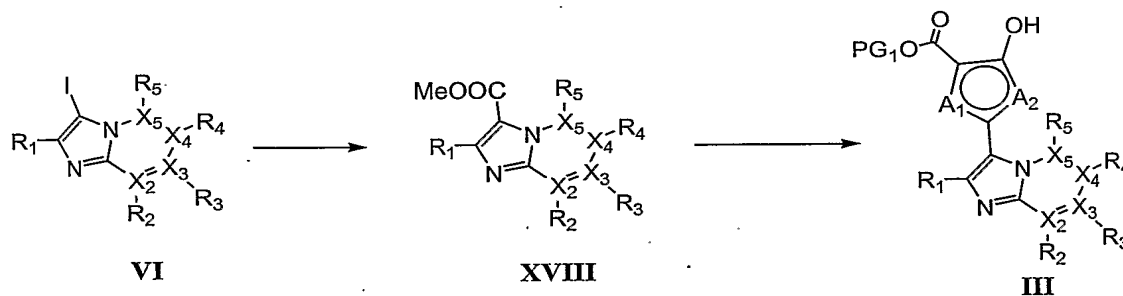
例えば、上記式 (XVI) (ここで、 A_1 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 A_2 は、CHであり、 PG_1 は t -ブチルである。) の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基と反応させて、そのカルボン酸メチルエステル体をカルボン酸化合物とすることができる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、 0°C から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

続いて、得られたカルボン酸化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ホウ素等の還元剤と反応させることにより、ヒドロキシメチル体とすることができる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、 0°C から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

引き続き、得られたヒドロキシメチル体をクロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、二酸化マンガン等の酸化剤と反応させることにより、上記式 (XVII I) の化合物を得ることができる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、 0°C から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

第四に、上記式 (XIII I) (ここで、 A_1 、 A_2 、 m 、 R_6 、及び R_7 は、前記と同義であり、 PG_1 は t -ブチルである。) の化合物は、上記式 (XVII I) の化合物をWittig反応 (アドバンスド・オーガニック・ケミストリー第4版 (Advanced Organic Chemistry Fourth Edition)、J. マーチ (Jerry March) 著、WILEY. INTERSCIENCE社 956ページ参照) に付することにより得ることができる。例えば、メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライドを n -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基と反応させた後、得られた化合物を上記化合物 (XVII I) と反応させることにより上記式 (XIII I) の化合物を得ることができる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、 -78°C から室温である。また、反応は通常、1時間から96時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

スキーム8 : A_1 がSであり、 A_2 がNである式 (III I) の化合物の製造法



スキーム 8

第一に、上記式 (XVII) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物は、ジメルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等の配位子及び酢酸パラジウム (II) 等のパラジウム触媒並びに炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、上記式 (VI) (ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義である。) の化合物を一酸化炭素と反応させることにより、対応する式 (XVII) の化合物を合成することができる。この場合、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

第二に、上記式 (III) (ここで、 A_1 がSであり、 A_2 がNであり、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義であり、 PG_1 は保護基である。) の化合物は、上記式 (XVII) の化合物より、適宜、当業者に周知慣用な方法 (アドバンスド・オーガニック・ケミストリー第4版 (Advanced Organic Chemistry Fourth Edition)、J. マーチ (Jerry March) 著、WILEY, INTERSCIENCE社 参照)、及び/又は、下記に例示する方法、もしくはこれに準ずる方法を用いることで得ることができる。

例えば、上記式 (XVII) の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基と反応させて、そのカルボン酸メチルエステル体をカルボン酸化合物とすることができる。この場合、反応温度は使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することが出来るが、通常、0℃から溶媒の沸点である。また、反応は通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

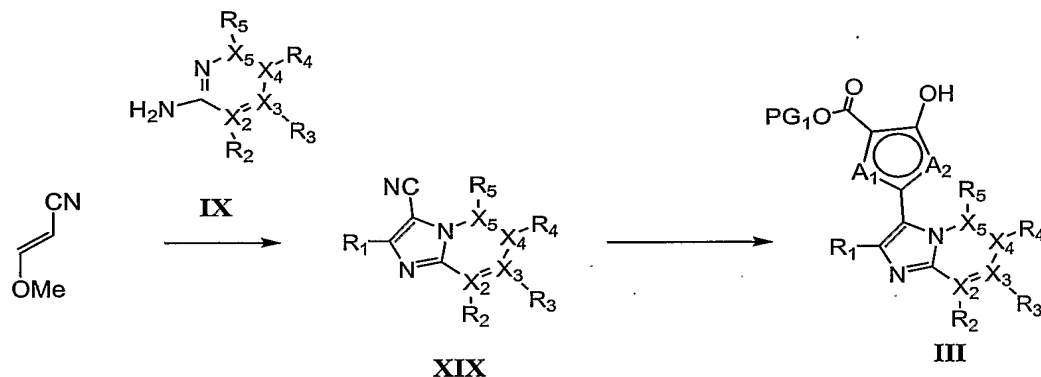
続いて、得られたカルボン酸化合物を、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、クロロホルム等の溶媒中、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド中、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて、アンモニア等のアミンとの縮合反応に付すことによりカルバモイル化合物とすることができる。この場合、反応温度は、使用される原料化合物に応じて、当業者が適宜選択できるが、通常、室温から使用される溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間から24時間で完結するが、反応時間は適宜増減できる。

次に、得られたカルバモイル化合物を、ローソン試薬、五硫化りん等と反応させてチオカルバモイル化合物とし、引き続き、得られた化合物をエタノール等のアルコール溶媒中、プロモマロン酸のエステル体と反応させることにより上記式 (III) の化合物を得ることができる。(文献: J. Me

d. Chem. 1980, 23, 65 など)。

スキーム9: A_1 がSであり、 A_2 がNである式(III)の化合物の別の製造法

下記式(III)の化合物(ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 m 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び
5 R_7 は、前記と同義であり、 R_1 は、水素原子であり、 PG_1 は保護基である。)は、以下に示す製造法により合成することもできる。



スキーム9

第一に、上記式(XIX)の化合物(ここで、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び
10 R_5 は、前記と同義であり、 R_1 は、水素原子である。)は、3-メトキシアクリロニトリル、3-エトキシアクリロニトリル等のアルコキシアクリロニトリルからスキーム6に示した方法またはそれに準じた方法を用いて合成することができる。

第二に、上記式(III)の化合物(ここで、 A_1 がSであり、 A_2 がNであり、 X_2 、 X_3 、 X_4 、
15 X_5 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、前記と同義であり、 R_1 は、水素原子であり、 PG_1 は保護基である。)は、上記式(XIX)の化合物のニトリル基を、ピリジン或いはトリエチルアミンなどの塩基存在下硫化水素ガスを作用させるか、ビス(トリメチルシリル)スルフィドとナトリウムメトキシドなどの塩基の反応によってチオカルバモイル基とした後、得られたチオカルバモイル化合物をエタノール等のアルコール溶媒中、ブロモマロン酸のエステル体と反応させることにより得ることができる。

20
なお、上記のスキーム1ないし9に記載の製造方法において、定義した官能基が反応条件下変化する等の場合、当業者は、必要に応じて、有機合成化学で常用とされる方法、例えば官能基の保護、脱保護等[例えばプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス 第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, the third
25 edition), T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社参照]の手段を付することにより、所望の化合物を得ることができる。

次に、本発明に係る化合物のPLK1阻害作用及び細胞増殖抑制作用について説明する。

PLK1阻害活性作用の測定

(1) PLK1の調製

PLK1は、[セルシグナル (Cell Signal)、第12巻、405-411頁(2000年)]に記載の方法に従って調整した。まず、N末端にGST (グルタチオンS-トランスフェラーゼ)を融合した全長のヒトPLK1を発現するバキュロウイルスを作製した後に、スポドプテラ フルギペルダ (*Spodoptera frugiperda*) (Sf) 9昆虫細胞に感染させたPLK1をGST-融合タンパクとして高発現させた。その細胞を回収して、リシスバッファー (50 mM トリス-塩酸バッファー (pH 7.4) / 150 mM 塩化ナトリウム / 1 mM EDTA (エチレンジアミン-4酢酸) / 1 mM ジチオトレイトール / 0.1% ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート) に懸濁しソニケーターで細胞破碎を行い、遠心後上清を回収した。上清をグルタチオンセファロースビーズと反応させ、ビーズをリシスバッファーで洗浄した。その後ビーズをプレシジョンプロテアーゼ入りリシスバッファーと反応させ上清を回収した。

(2) PLK1-T210Dの調製

ヒトPLK1の210番目のコドンは本来スレオニンをコードするがこの部位をアスパラギン酸に改変することによって活性化型になることが知られている[モレキュラー・アンド・セルラーバイオロジー (Mol. Cell Biol.)、17巻、3408項(1997年)]。ヒト活性化型PLK1タンパク質を得るために、ヒトPLK1 cDNAの210番目のコドンに塩基置換を導入することによって、210番目のコドンがアスパラギン酸をコードするようになった変異型PLK1 (PLK1-T210D) のcDNAを作成した。このPLK1-T210D cDNAを前述の方法と同様にバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、昆虫細胞にて発現させ、精製を行なった。

(3) PLK1及びPLK1-T210Dの活性測定

PLK1及びPLK1-T210Dの活性測定において、基質はPLK1の基質部位として報告されているCDC25Cのアミノ酸配列198番目のセリン周辺配列[エンボ・レポート (EMBO Report)、3巻、341頁(2002年)]を改変した合成ペプチド (アスパラギン酸-グルタミン酸-ロイシン-メチオニン-グルタミン酸-アラニン-セリン-フェニルアラニン-アラニン-アスパラギン酸-グルタミン-アスパラギン酸-アラニン-リジン) を用いた。

反応はToyoshima-Morimotoらの方法 [ネイチャー (Nature)、第410巻、215-220頁、(2001年)] に準じて行った。反応液量は21.1 μ Lで、反応バッファーの組成は20 mM トリス-塩酸バッファー (pH 7.4) / 10 mM 塩化マグネシウム / 0.5 mM ジチオトレイトール / 1 mM EGTA (エチレンジアミン-4酢酸) で、そこに精製したPLK1と50 μ Mの基質ペプチドと50 μ Mの非標識アデノシン三リン酸 (ATP) および1 μ Ciの [γ - 33 P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、反応温度25°Cで20分間反応させた。その後、10 μ Lの350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させ、その液を96 ウェルマルチスクリーンフォスフォセルロースフィルターにスポットした。75 mM リン酸バッファーでそのフォスフォセルロースフィルターを洗浄した後、乾燥させて放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非標識ATP、[γ - 33 P] 標識ATPはアマシャム・バイオサイエンスから、マルチスクリーンフォスフォセルロースフィルターはミリポア社からそれぞれ購入した。

本発明に係る化合物の反応系への添加は、予め終濃度の20倍濃度でジメチルスルホキシドに溶解させた溶液を1.1 μ L加えることによって行った。反応系へジメチルスルホキシドを1.1 μ L加

えたものを対照とした。

本発明に係る化合物のPLK1及びPLK1-T210D活性に対するIC₅₀値をもとめたのでその結果を下記の表1に示す。

【表1】

| | PLK1阻害活性 (nM) | PLK1-T210D阻 害活性(nM) |
|------------|------------------|------------------------|
| 実施例38の化合物 | 20 | 7.9 |
| 実施例44の化合物 | 12 | 12 |
| 実施例107の化合物 | 12 | 8.4 |
| 実施例119の化合物 | 28 | 22 |

以上より、本発明に係る化合物のPLK1及びPLK1-T210D阻害活性は著しく高いことが明らかとなった。

細胞増殖抑制作用の測定： 細胞レベルでのPLK1阻害活性の測定

(1) 細胞培養の方法

細胞レベルでの化合物のPLK1阻害活性の測定にはヒト子宮頸がん細胞株HeLaS3細胞を用いた。HeLaS3細胞はアメリカン タイプ カルチャ コレクション(ATTC: American Type Culture Collection)より入手し、10%牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を用いて37℃で5%CO₂存在下、飽和水蒸気のCO₂インキュベーター内にて培養した。

(2) 本発明に係る化合物の阻害活性測定

PLK1は哺乳動物細胞の有糸分裂期(M期)の様々な段階に重要な役割を果たしていることが報告されている(ネイチャー レビュー モレキュラー セル バイオロジー(Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.)),第5巻、429頁、(2004年))。実際、哺乳動物細胞をPLK1に対するsiRNAで処理してその発現レベルを抑制すると、細胞周期の進行が阻害されて細胞はM期に停止する。またこのとき、M期における染色体凝縮に必要と考えられているヒストンH3の10番目のセリン残基のリン酸化レベルを調べると、そのレベルが高度に亢進されていることが観察される。そこで、細胞を本発明に係る化合物で処理した後にヒストンH3のリン酸化レベルを間接蛍光抗体法により調べ、そのレベルを指標にM期細胞を同定してM期停止細胞の割合を解析し、さらには各化合物のEC₅₀値を算出して細胞レベルでのPLK1阻害活性を評価した。

まず、ダブルチミジン法によりG1/S期に同調したHeLaS3細胞を、リジン処理した96ウェルプレート(ファルコン社、Falcon)に1ウェルあたり8,000個の割合で播種し、前述のCO₂インキュベーター内に静置した。播種4時間後、終濃度が図のようになるように段階希釈した本発明に係る化合物をプレートの各ウェルに添加し、さらにCO₂インキュベーター中に静置した。本発明に係る化合物を添加して12時間後、プレートの各ウェル内の本発明に係る化合物を含む培地を除去した後、氷冷した100%メタノール(和光純薬)を100μL添加して10分間細胞の固定ならびに膜透過性の亢進処理を行った。次いで、メタノールを除去したのちのウェルに、50μLの1%BSA/PBSを添加して30分間ブロッキングを行った後、一次抗体反応として50μLの2.5mg/mL 抗phospho-HistoneH3(Ser10)抗体(アップステート社、Upstate)を含む1%BSA/PBSをウェルに添加し、室温で90分間プレートを放置した。

反応終了後、PBSで各ウェルを1回洗浄し、次いで二次抗体反応として50 μ Lの1.5 mg/mL Cy5標識抗ウサギIgG (H+L) 抗体 (ケミコン社、Chemicon) ならびに核染色試薬である10 μ g/mL DAPI (シグマ社、SIGMA) を含む1%BSA/PBSを添加し、室温でさらに90分間放置した。反応終了後、ウェル内の反応液を除去して100 μ LのPBSで置換した後、インセルアナライザー1000 (IN Cell Analyzer 1000; GEアマシヤム社製) を用いて蛍光画像を取り込み、各視野におけるM期細胞の割合 (Mitotic index) を解析した。EC50は、各薬剤が誘導することのできるM期停止細胞の割合の最高値を100%とした時に、その50%を誘導することのできる薬剤濃度として定義した。

上記の方法で求められたEC₅₀値を以下の表2に示した。

【表2】

| | 細胞レベルでのPLK1阻害活性 (EC ₅₀ , μ M) |
|------------|--|
| 実施例44の化合物 | 0.07 |
| 実施例66の化合物 | 0.36 |
| 実施例107の化合物 | 0.21 |
| 実施例119の化合物 | 0.21 |
| 実施例161の化合物 | 0.49 |
| 実施例163の化合物 | 0.66 |
| 実施例188の化合物 | 0.39 |
| 実施例236の化合物 | 0.10 |

本発明に係る化合物は、強い細胞増殖抑制作用を示すことから、抗腫瘍剤として極めて有用であると考えられる。

以上より、本発明に係る化合物は、優れたPLK1阻害活性を有するとともに、さらに、強い細胞増殖抑制作用を示しているため、がん細胞の増殖を強く阻害する抗がん剤として有用であると考えられる。即ち、本発明に係る新規縮環イミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む医薬組成物、或いは、本発明に係る新規縮環イミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。

また、該医薬組成物及び該抗がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕； 水 (例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など)、生理学的食塩水、アルコール (例えば、エタノール)、グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど； 添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

さらに、本発明に係る化合物は、エステルを含むプロドラッグとして使用することもできる。ここで、「プロドラッグ」とは、一般に、ある薬物分子を化学的に修飾した誘導体で、それ自体は生理活性を示さず、投与後体内で、元の薬物分子に還元し薬効を示すものをいう。本発明に係る化合物のプロドラッグの例として、例えば、そのヒドロキシル基がリン酸基などでアシル化された上記式 (I) の化合物が挙げられる。プロドラッグ・エステルの製造は、当業者に周知ないし慣用の方法に従って

することができる。

また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、
5 卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

次に、上述した「その医薬上許容される塩もしくはエステル」について説明する。

本発明に係る化合物は、抗がん剤などとして使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等を挙げることができる。

本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせで行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液あるいは酸性溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を常法に従ってエステル化して製造することができる。

本発明に係る化合物を抗がん剤などとして使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

ここで、固体の製剤は、常法に従い、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類；例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類；例えばステアリン酸等の脂肪酸；例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩；例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子；例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類；例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体；その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～85重量%、特に好ましくは5～30重量%の有効成分を含むことができる。

また、液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

5 また、これらの注射剤は予め溶解したもの、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを要時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

10 本発明に係る化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mg、好ましくは10ないし200mg、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り10ないし100mg、好ましくは10ないし30mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回、又は
15 2ないし5回、好ましくは2ないし3回に分けて投与することができる。

また、本発明に係る治療上有効量の上記一般式[I]で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤は、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤
20 からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルと組み合わせて、同時に、別々に、又は順次に投与することができる。ここで、「製剤」という用語は、経口製剤及び非経口製剤を含む。経口製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などであり、一方、非経口製剤としては、例えば、溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の製剤、具体的には、注射剤、点滴剤などである。

25 上記「抗がん性アルキル化剤」は、抗がん活性を有するアルキル化剤を意味し、ここで、「アルキル化剤」とは、一般に、有機化合物の水素原子をアルキル基で置換するアルキル化反応において、アルキル基を与えるものをいう。「抗がん性アルキル化剤」は、例えば、ナイトロジェン マスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンなどで
30 ある。

上記「抗がん性代謝拮抗物質」は、抗がん活性を有する代謝拮抗物質をいい、ここで、「代謝拮抗物質」とは、広義には、生体にとって重要な代謝物（ビタミン、補酵素、アミノ酸、糖類など）と構造上又は機能上類似しているために、正常な物質代謝を行わなくさせる物質や、電子伝達系を阻害することによって高エネルギー中間体をつくれなくさせる物質を包含する。「抗がん性代謝拮抗物質」
35 は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、フルダラビン又はペメトレクスド ジソディウムなどであり、好ましくは、5-フルオロウラシル、S-1、ゲムシタビンなどである。

上記「抗がん性抗生物質」は、抗がん活性を有する抗生物質をいい、ここで、「抗生物質」とは、

微生物によってつくられ、微生物その他の生物細胞の発育その他の機能を阻害する物質を包含する。

「抗がん性抗生物質」は、例えば、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルビシン、シロリムス又はバルルビシンなどである。

上記「植物由来抗がん剤」は、植物を起源として見いだされた抗がん活性を有する化合物であるか、或いは、その化合物を化学修飾を加えた化合物を包含する。「植物由来抗がん剤」は、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビンなどであり、好ましくは、ドセタキセル及びパクリタキセルである。

上記「抗がん性カンプトテシン誘導体」は、カンプトテシン自身を含み、構造的にカンプトテシンに関連するがん細胞増殖阻害性化合物を意味する。「抗がん性カンプトテシン誘導体」としては、特に限定されないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテシンなどが挙げられ、好ましくは、カンプトテシン、トポテカン、及びイリノテカンである。なお、イリノテカンは、生体内で代謝されてSN-38として抗がん作用を示す。カンプトテシン誘導体は、作用機構および活性はほぼカンプトテシンと同様と考えられる（新田 他、癌と化学療法、14, 850-857 (1987) など）。

上記「抗がん性白金配位化合物」は、抗がん活性を有する白金配位化合物をいい、ここで、「白金配位化合物」は、イオンの形態で白金を提供する白金配位化合物を意味する。好ましい白金化合物としては、シスプラチン；シス-ジアミンジアカ白金(II)-イオン；クロロ（ジエチレントリアミン）-白金(II)クロリド；ジクロロ（エチレンジアミン）-白金(II)；ジアミン（1, 1-シクロブタンジカルボキシラト）白金(II)（カルボプラチン）；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミン（2-エチルマロナト）-白金(II)；エチレンジアミンマロナト白金(II)；アクア（1, 2-ジアミノジシクロヘキサン）スルファト白金(II)；アクア（1, 2-ジアミノジシクロヘキサン）マロナト白金(II)；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）マロナト白金(II)；（4-カルボキシフタラト）（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）白金(II)；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）-（イソシトラト）白金(II)；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）オキサラト白金(II)；オルマプラチン；テトラプラチン；カルボプラチン；ネダプラチン及びオキザリプラチンであり、好ましくは、カルボプラチン又はオキザリプラチンである。また、本明細書で挙げた他の抗がん性白金配位化合物は、公知であり、商業的に入手可能であり、及び／又は、慣用技術によって当業者が製造することができる。

上記の「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」とは、抗がん活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤をいい、ここで、「チロシンキナーゼ阻害剤」とは、ATPのγ-リン酸基をタンパク質の特定のチロシンのヒドロキシル基に転移する「チロシンキナーゼ」を阻害する化学物質をいう。「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」としては、ゲフィチニブ、イマチニブ、エルロチニブなどが挙げられる。

上記「モノクローナル抗体」は、単クローン性抗体ともいわれ、単クローンの抗体産生細胞が産生する抗体をいい、例えば、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、トラストズマブなどが挙げられる。

上記「インターフェロン」とは、抗がん活性を有するインターフェロンをいい、一般に、ウイルス感染に際して、ほとんどすべての動物細胞が生産・分泌する分子量約2万の糖タンパク質であり、ウ

ウイルス増殖抑制のみならず、細胞（特に腫瘍細胞）の増殖抑制や、ナチュラルキラー活性の増強をはじめ多様な免疫エフェクター作用があり、サイトカインの1種と位置づけられる。「インターフェロン」としては、例えば、インターフェロン α 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロン β 、インターフェロン $\gamma-1a$ 、インターフェロン $\gamma-n1$ などが挙げられる。

5 上記「生物学的応答調節剤」とは、いわゆるバイオリジカル・レスポンス・モディファイヤー（biological response modifier；BRM）であり、一般に、生体のもつ防御機構や組織細胞の生存、増殖、または分化など生物学的反応を調節することによって、腫瘍や感染あるいはその他の疾病に対して、個体に利する方向にもっていくことを目的とする物質や薬剤の総称をいう。「生物学的応答調節剤」としては、例えば、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、

10 ピシバニール、ウベニメクスなどが挙げられる。

上記「その他抗がん剤」とは、抗がん活性を有する上記のいずれにも属しない抗がん剤をいう。「その他抗がん剤」としては、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ビカルタミド、リユープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガプタニブ オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリュ

15 ーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタビン、ゴセレリン、などが挙げられる。

上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カンプトテシン誘導体」、「抗がん性チロシンキナーゼ

20 阻害剤」、「モノクローナル抗体」、「インターフェロン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」は、いずれも公知であり、商業的に入手可能であり、或いは、それ自体公知の方法ないし周知・慣用的な方法によって当業者が製造することができる。

図面の簡単な説明

25 第1図は、実施例119の化合物のHeLaS3細胞に対するM期停止誘導能の用量依存性曲線を示す。縦軸は、M期停止細胞の割合（％）であり、横軸は、実施例119の化合物の濃度（nM）を示す。

発明を実施するための最良の形態

30 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。実施例において、薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel 60F₂₅₄（Merck）を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTMC-300又はC-200（和光純薬）又はNH（FUJISILY

35 SIA CHEMICAL）を用いた。逆相分取液体クロマトグラフィーは、Combiprep Pro C18（YMC）をカラムに用い、0.1％トリフルオロ酢酸水溶液、0.1％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を移動相に用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A（日本電子（JEOL））、QUATTRO II（マイクロマス）、又はLC-MSはZMD（マイクロマス）を用いて測定した。NMRスペクトルは、Gemini-300（300MHz；Varian）、Mer

curry 400 (400MHz ; Varian)、又はInova 400 (400MHz ; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。なお、NMRスペクトルを重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、重クロロホルム溶液で測定する場合には内部基準としてテトラメチルシランを用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを内部基準として用いた。

実施例で用いた略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブル ダブレット

10 ddd : ダブル ダブル ダブレット

t : トリプレット

dt : ダブル トリプレット

q : クアルテット

dq : ダブル クアルテット

15 quin : クインテット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

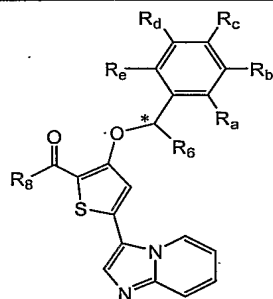
20 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

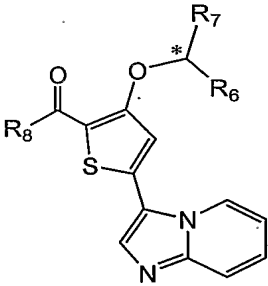
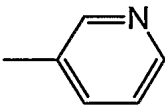
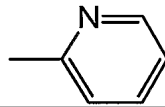
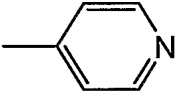
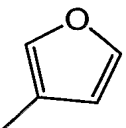
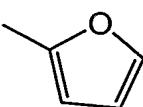
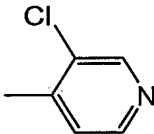
RT : リテンションタイム (保持時間)

25 【表3】

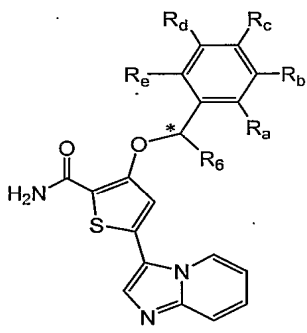
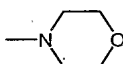


| 実施例 | R _a | R _b | R _c | R _d | R _e | R ₆ | R ₈ |
|-----|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------------|-----------------|
| 1 | H | H | H | H | H | H | OH |
| 2 | CF ₃ | H | H | H | H | H | OH |
| 3 | Cl | H | H | H | H | H | OH |
| 4 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | H | H | OH |
| 5 | NO ₂ | H | H | H | H | CH ₃ (ラセミ体) | OH |
| 6 | Cl | H | H | H | Cl | CH ₃ (ラセミ体) | OH |
| 7 | CF ₃ | H | H | H | H | CH ₃ (ラセミ体) | OH |
| 8 | H | H | H | H | H | H | NH ₂ |
| 9 | CF ₃ | H | H | H | H | H | NH ₂ |
| 10 | H | H | CF ₃ | H | H | H | NH ₂ |
| 11 | H | CF ₃ | H | H | H | H | NH ₂ |
| 12 | Br | H | H | H | H | H | NH ₂ |
| 13 | NO ₂ | H | H | H | H | H | NH ₂ |
| 14 | H | NO ₂ | H | H | H | H | NH ₂ |
| 15 | F | H | H | H | H | H | NH ₂ |
| 16 | H | F | H | H | H | H | NH ₂ |
| 17 | H | H | F | H | H | H | NH ₂ |
| 18 | Cl | H | H | H | Cl | H | NH ₂ |
| 19 | H | CONH ₂ | H | H | H | H | NH ₂ |
| 20 | H | NH ₂ | H | H | H | H | NH ₂ |
| 21 | OH | H | H | H | H | H | NH ₂ |

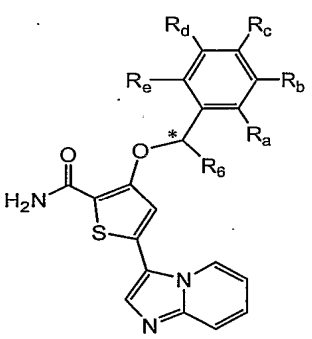
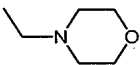
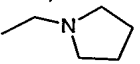
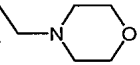
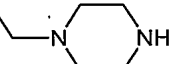
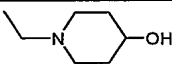
【表 4】

|  | | | |
|---|------------------------|---|-----------------|
| 実施例 | R ₆ | R ₇ | R ₈ |
| 22 | H |  | NH ₂ |
| 23 | H |  | NH ₂ |
| 24 | H |  | NH ₂ |
| 25 | H |  | NH ₂ |
| 26 | H |  | NH ₂ |
| 56 | CH ₃ (ラセミ体) |  | NH ₂ |

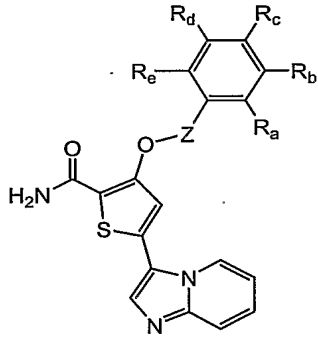



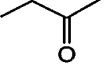

【表 5】

|  | | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|---|----------------|-------------------------------|
| 実施例 | R _a | R _b | R _c | R _d | R _e | R ₆ |
| 27 | OCH ₃ | H | H | H | H | H |
| 28 | H | OCH ₃ | H | H | H | H |
| 29 | H | H | OCH ₃ | H | H | H |
| 30 | Cl | H | H | H | H | H |
| 31 | CH ₃ | H | H | H | H | H |
| 32 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | Cl | H |
| 33 | Cl | H | H | NH ₂ | H | H |
| 34 | Cl | H | H | H | Cl | CH ₃ (ラセミ体) |
| 35 | CF ₃ | H | H | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 36 | CH ₃ | H | H | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 37 | Cl | H | H | H | H | CH ₃ (R体又はS体の一方) |
| 38 | Cl | H | H | H | H | CH ₃ (R体又はS体のもう一方) |
| 39 | NO ₂ | H | H | N(CH ₃) ₂ | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 40 | NO ₂ | H | H |  | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 41 | Br | H | H | H | H | CH ₃ (S体) |
| 42 | Br | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 43 | NO ₂ | H | H | H | H | CH ₃ (R体又はS体の一方) |
| 44 | NO ₂ | H | H | H | H | CH ₃ (R体又はS体のもう一方) |

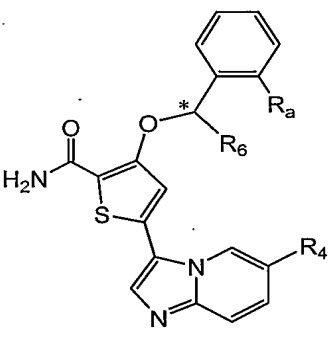




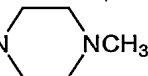
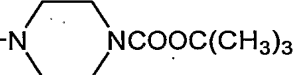
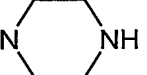
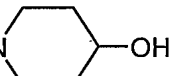
【表 6】

|  | | | | | | |
|---|--|----------------|---|----------------|----------------|--|
| 実施例 | R _a | R _b | R _c | R _d | R _e | R ₆ |
| 45 | COOCH ₃ | H | H | H | H | CH ₃ (S体) |
| 46 | CN | H | H | H | H | CH ₃ (S体) |
| 47 | CN | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 48 | CH ₂ OH | H | H | H | H | CH ₃ (S体) |
| 49 | CH ₂ OH | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 50 | CH ₂ NHCH ₃ | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 51 | CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OH | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 52 |  | H | H | H | H | CH ₃ (R体) |
| 53 | Cl | H | H | H | H | CH ₂ CH ₃ (ラセミ体) |
| 54 | Cl | H | H | H | H | CH ₂ OH(ラセミ体) |
| 55 | Cl | H | CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 57 | Cl | H |  | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 58 | Cl | H |  | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 59 | Cl | H |  | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 60 | Cl | H |  | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 61 | Cl | H | CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OH | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |

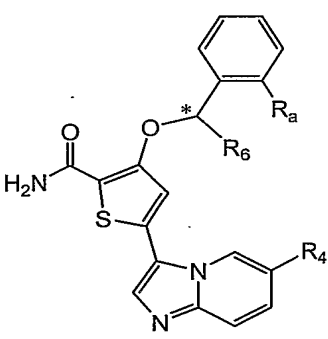
【表 7】

|  | | | | | | |
|---|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 実施例 | R _a | R _b | R _c | R _d | R _e | Z |
| 62 | Cl | H | H | H | Cl |  |
| 63 | CF ₃ | H | H | H | H |  |
| 64 | OCH ₃ | H | H | H | H |  |
| 65 | H | H | Cl | H | H |  |
| 241 | Cl | H | H | H | H |  |

【表 8】

|  | | | |
|---|-----------------|--|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 66 | Cl | O(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 67 | CF ₃ | OCH ₃ | H |
| 68 | CF ₃ | OCH ₂ -  | H |
| 69 | Cl | O(CH ₂) ₂ OCH ₃ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 70 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 71 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 72 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 73 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 74 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 75 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 76 | Cl | O(CH ₂) ₂ -N  | CH ₃ (ラセミ体) |

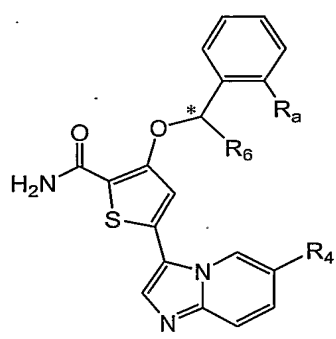
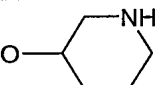
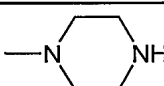
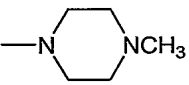
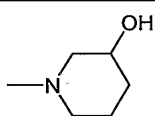
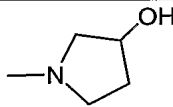
【表 9】

|  | | | |
|---|----------------|---|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 77 | Cl | O(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 78 | Cl | O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 79 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N | CH ₃ (ラセミ体) |
| 80 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N | CH ₃ (ラセミ体) |
| 81 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N | CH ₃ (R体) |
| 82 | Cl | O-(CH ₂) ₂ -N | CH ₃ (ラセミ体) |
| 83 | Cl | O(CH ₂) ₃ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 84 | Cl | O-(CH ₂) ₃ -N | CH ₃ (ラセミ体) |
| 85 | Cl | O(CH ₂) ₄ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 86 | Cl | O-(CH ₂) ₄ -N | CH ₃ (ラセミ体) |

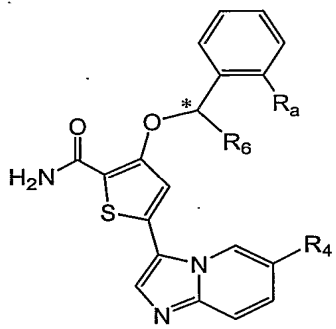
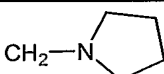
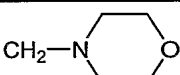
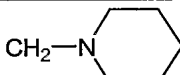
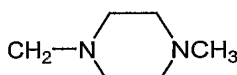
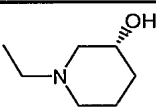
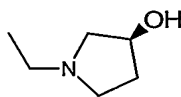
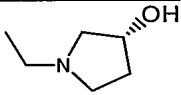
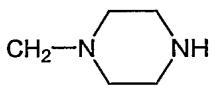
【表 10】

| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
|-----|-----------------|---|------------------------|
| 87 | Cl | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 88 | Cl | O(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 89 | Cl | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 90 | Cl | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 91 | Cl | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 92 | Cl | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 93 | Br | O(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 94 | NO ₂ | O(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 95 | CN | O(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 96 | NO ₂ | | CH ₃ (ラセミ体) |
| 97 | CN | | CH ₃ (R体) |

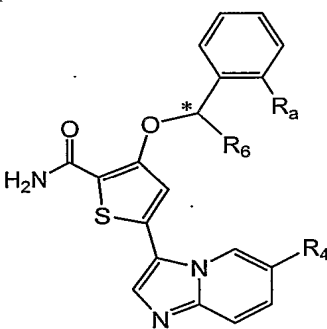
【表 1 1】

|  | | | |
|---|----------------|---|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 98 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 99 | Cl | NH(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 100 | Cl | NCH ₃ (CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 101 | Cl | NH ₂ | CH ₃ (R体) |
| 102 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 103 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 104 | Cl | N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 105 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 106 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 107 | Cl | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 108 | Cl | CHO | CH ₃ (ラセミ体) |

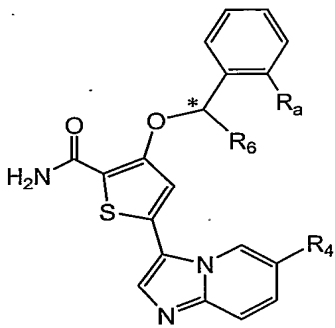
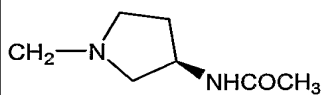
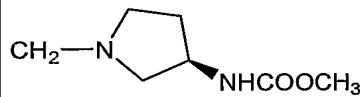
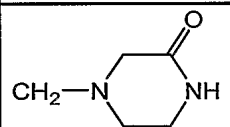
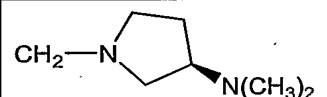
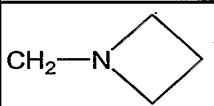
【表 1 2】

|  | | | |
|---|----------------|---|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 109 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 110 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 111 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 112 | Cl | CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 113 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 114 | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 115 | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 116 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 117 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 118 | Cl |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 119 | Cl |  | CH ₃ (R体) |

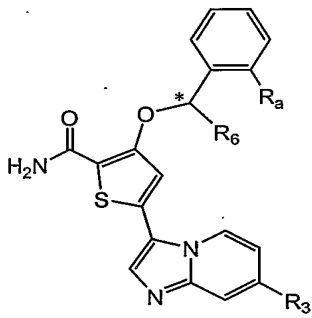
【表 1 3】

|  | | | |
|---|----------------|---|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 120 | Cl | CH ₂ -N>-OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 121 | Cl | CH ₂ NH ₂ | CH ₃ (R体) |
| 122 | Cl | CH ₂ -N>-NHCOOC(CH ₃) ₃ | CH ₃ (R体) |
| 123 | Cl | CH ₂ -N>-NHCOOC(CH ₃) ₃ | CH ₃ (R体) |
| 124 | Cl | CH ₂ -N>-NH ₂ | CH ₃ (R体) |
| 125 | Cl | CH ₂ -N>-NH ₂ | CH ₃ (R体) |
| 126 | Cl | CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH ₂ | CH ₃ (R体) |
| 127 | Cl | CH ₂ NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 128 | Cl | CH ₂ -N>-CHO | CH ₃ (R体) |
| 129 | Cl | CH ₂ -N>-COCH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 130 | Cl | CH ₂ -N>-(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |

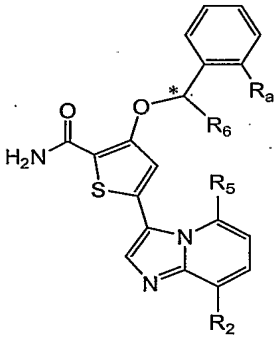
【表 1 4】

|  | | | |
|---|-----------------|--|--------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₄ | R ₆ |
| 131 | Cl | CH ₂ NCH ₃ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 132 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 133 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 134 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 135 | Cl | CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NCH ₂ COOCH ₃) | CH ₃ (R体) |
| 136 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 137 | Cl |  | CH ₃ (R体) |
| 138 | Cl | CH ₂ OH | CH ₂ OH(ラセミ体) |
| 139 | Br | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 140 | CN | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 141 | NO ₂ | CH ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 142 | Cl | COOH | CH ₃ (R体) |

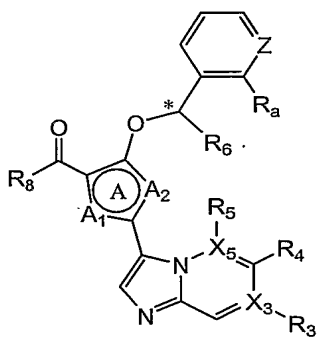
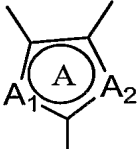
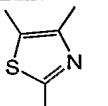
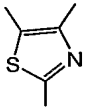
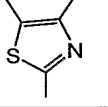
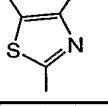
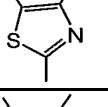
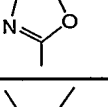
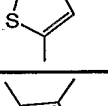
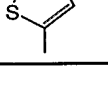
【表 1 5】

|  | | | |
|---|-----------------|--|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₃ | R ₆ |
| 143 | CF ₃ | COOCH ₃ | H |
| 144 | CF ₃ | COOH | H |
| 145 | CF ₃ | CONH(CH ₂) ₂ —N | H |
| 146 | CF ₃ | CONH ₂ | H |
| 147 | Cl | NH ₂ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 148 | Cl | CH ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 149 | Cl | CH ₂ —N | CH ₃ (ラセミ体) |

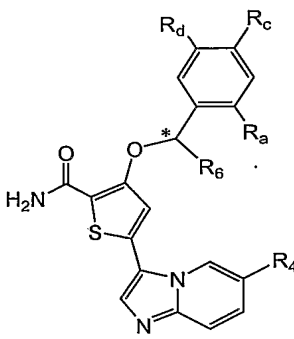
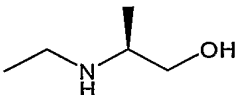
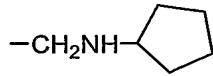
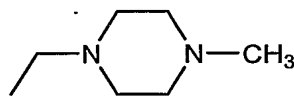
【表 1 6】

|  | | | | | |
|---|----------------|------------------|-----------------|--------------------|------------------------|
| 実施例 | R _a | R ₁ | R ₂ | R ₅ | R ₆ |
| 150 | Cl | NH ₂ | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 151 | Cl | CHF ₂ | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 152 | Cl | H | CH ₃ | H | CH ₃ (R体) |
| 153 | Cl | H | H | COOCH ₃ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 154 | Cl | H | H | COOH | CH ₃ (ラセミ体) |
| 155 | Cl | H | H | NH ₂ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 156 | Cl | H | H | CH ₂ OH | CH ₃ (ラセミ体) |

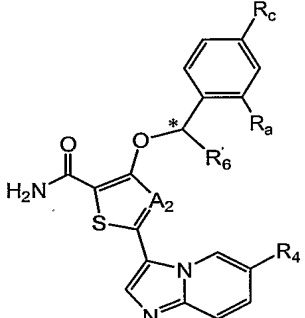
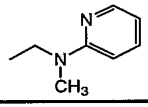
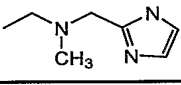
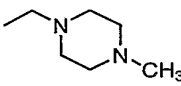
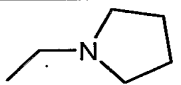
【表 17】

|  | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------|----|-----------------|----------------------------------|------------------------|-----------------|
| 実施例 |  | X ₃ -R ₃ | X ₅ -R ₅ | Z | R _a | R ₄ | R ₆ | R ₈ |
| 157 |  | CH | CH | CH | CF ₃ | H | H | OH |
| 158 |  | CH | CH | CH | CF ₃ | H | H | NH ₂ |
| 159 |  | CH | CH | CH | F | H | H | NH ₂ |
| 160 |  | CH | CH | N | Cl | H | H | NH ₂ |
| 161 |  | CH | CH | CH | Cl | H | CH ₃ (ラセミ体) | NH ₂ |
| 162 |  | CH | CH | CH | Cl | H | CH ₃ (ラセミ体) | NH ₂ |
| 163 |  | N | CH | CH | Cl | H | CH ₃ (ラセミ体) | NH ₂ |
| 164 |  | CH | N | CH | Cl | OCH ₂ CH ₃ | CH ₃ (ラセミ体) | NH ₂ |

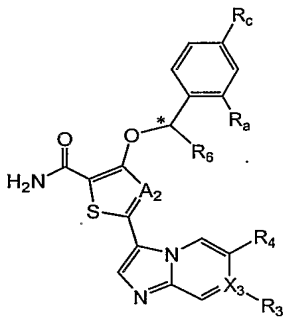
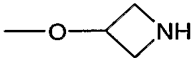
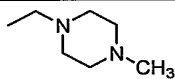
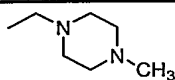
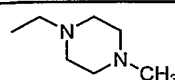
【表 18】

|  | | | | | |
|---|-------------------|---|--------------------|----------------|-------------------------------|
| 実施例 | R _a | R _c | R _d | R ₄ | R ₆ |
| 165 | Cl | H | CH ₂ OH | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 166 | Cl | CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (R体又はS体の一方) |
| 167 | Cl | CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (R体又はS体のもう一方) |
| 168 | OCHF ₂ | CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (R体) |
| 169 | OCHF ₂ | CHO | H | H | CH ₃ (R体) |
| 170 | OCHF ₂ | COOH | H | H | CH ₃ (R体) |
| 171 | Cl | O(CH ₂) ₂ NHCH ₃ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 172 | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 173 | Cl | CH ₂ NHCH ₂ CH ₃ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 174 | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (R体) |
| 175 | Cl |  | H | H | CH ₃ (R体) |
| 176 | Cl |  | H | H | CH ₃ (R体) |
| 177 | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 178 | CF ₃ | CH ₂ NHCH ₃ | H | H | CH ₃ (ラセミ体) |
| 179 | OCHF ₂ | CH ₂ NHCH ₃ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 180 | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | H | H | CH ₃ (R体) |
| 181 | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | H | H | CH ₃ (R体) |
| 182 | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 183 | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 184 | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 185 | Cl |  | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 186 | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 187 | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | H | CN | CH ₃ (R体) |
| 188 | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | H | CN | CH ₃ (R体) |

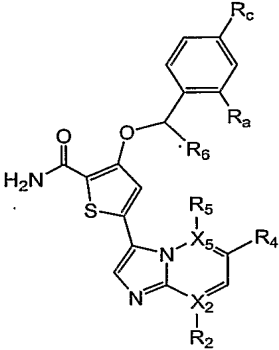
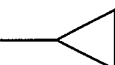
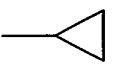

【表 19】

|  | | | | | |
|---|----------------|-------------------|---|---|-------------------------------|
| 実施例 | A ₂ | R _a | R _c | R ₄ | R ₆ |
| 189 | CH | Cl | H | NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 190 | CH | Cl | H | CH(CH ₃)OH | CH ₃ (R体) |
| 191 | CH | Cl | H | CH(OH)CF ₃ | CH ₃ (R体) |
| 192 | CH | Cl | H | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 193 | CH | Cl | H | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ F | CH ₃ (R体) |
| 194 | CH | Cl | H |  | CH ₃ (R体) |
| 195 | CH | Cl | H |  | CH ₃ (R体) |
| 196 | CH | OCHF ₂ | H |  | CH ₃ (ラセミ体) |
| 197 | CH | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 198 | CH | Cl | CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂ | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 199 | CH | Cl |  | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 200 | CH | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 201 | CH | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 202 | CH | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 203 | CH | Cl | H | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 204 | CH | CF ₃ | H | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (ラセミ体) |
| 205 | CH | OCHF ₂ | H | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体又はS体の一方) |
| 206 | CH | OCHF ₂ | H | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体又はS体のもう一方) |
| 207 | CH | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 208 | CH | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 209 | CH | Cl | CH ₂ OH | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 210 | CH | Cl | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 211 | N | Cl | H | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 212 | N | Cl | H | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 213 | N | Cl | H | NH ₂ | CH ₃ (R体) |

【表 20】

|  | | | | | | |
|---|----------------|-------------------|---|--------------------------------|--|----------------------|
| 実施例 | A ₂ | R _a | R _c | X ₃ -R ₃ | R ₄ | R ₆ |
| 214 | N | Cl | H | CH |  | CH ₃ (R体) |
| 215 | N | Cl | CH ₂ OH | CH | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ F | CH ₃ (R体) |
| 216 | N | Cl | CH ₂ OH | CH | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 217 | N | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | CH | H | CH ₃ (R体) |
| 218 | N | Cl | CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂ | CH | H | CH ₃ (R体) |
| 219 | N | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH | CH | H | CH ₃ (R体) |
| 220 | N | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH | H | CH ₃ (R体) |
| 221 | N | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 222 | N | OCHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 223 | N | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 224 | N | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | CH | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 225 | CH | Cl | H | N | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 226 | CH | Cl | H | N | CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ F | CH ₃ (R体) |
| 227 | CH | OCHF ₂ | H | N | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 228 | CH | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | N | H | CH ₃ (R体) |
| 229 | CH | Cl | CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂ | N | H | CH ₃ (R体) |
| 230 | CH | Cl | CH ₂ OH | N |  | CH ₃ (R体) |
| 231 | CH | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | N | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 232 | CH | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | N | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 233 | N | Cl | H | N | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ (R体) |
| 234 | N | Cl | CH ₂ NHCH ₃ | N | H | CH ₃ (R体) |
| 235 | N | Cl | CH ₂ OH | N |  | CH ₃ (R体) |
| 236 | N | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | N | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 237 | N | Cl | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | N | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | CH ₃ (R体) |
| 238 | N | Cl | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | N | CH ₂ OH | CH ₃ (R体) |
| 239 | N | OCHF ₂ | CH ₂ OH | N |  | CH ₃ (R体) |

【表 2 1】

|  | | | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|--|--------------------------------|---|
| 実施例 | R _a | R _c | X ₂ -R ₂ | R ₄ | X ₅ -R ₅ | R ₆ |
| 240 | Cl | H | CH | H | CH | CH ₂ OH (S体) |
| 242 | Cl | H | CH | H | CH |  (ラセミ体) |
| 243 | Cl | H | CH | CH ₂ SO ₂ CH ₃ | N | CH ₃ (R体) |
| 244 | Cl | H | CH | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | N | CH ₃ (R体) |
| 245 | Cl | H | N | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 246 | CH ₃ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 247 |  | CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 248 | CHF ₂ | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 249 | Cl | CH ₂ CH ₂ OH | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 250 | Cl | CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 251 | Cl | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 252 | Cl | CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 253 | Cl | CH(CH ₃)NHC(CH ₃) ₃ | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |
| 254 | Cl |  | CH | H | CH | CH ₃ (R体) |

実施例 1

- 5 3-(ベンジロキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-2-チオフェンカルボン酸[1] (以下、化合物[1]という)の合成

(1) イミダゾ[1,2-a]ピリジン 10.0 g をアセトニトリル 80 mL に溶解し、室温で、N-ヨードこはく酸イミド 19.0 g を加えた。室温で 2 時間攪拌した後に、析出した粉体をろ取し、エーテルで洗浄し、3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン[1-1] (以下、化合物[1-1]という) 17.2 g を淡黄色固体として得た。

10

(2) 化合物 [1-1] 3.66 g をテトラヒドロフラン 80 mL に溶解し、炭酸カリウム 4.15 g、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド 1.05 g、ヨウ化銅 571 mg、メチルプロピオール酸 2.67 mL を加え、窒素雰囲気下、60°C にて 4 時間撹拌した。不溶物をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メチル 3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルプロピ-2-ノエート [1-2] (以下、化合物 [1-2] という) 1.70 g を淡褐色油状物質として得た。

(3) ナトリウムメトキシド 394 mg をメタノール 10 mL に溶解し、チオグリコール酸メチル 685 μ L を加え、室温にて 10 分間撹拌した。次に化合物 [1-2] 1.46 g のメタノール 10 mL 溶液を加え、同温にて 6 時間撹拌した。トリフルオロ酢酸 561 μ L を加え、中和し減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ヒドロキシ-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-2-チオフェンカルボン酸メチル [1-3] (以下、化合物 [1-3] という) 1.32 g を無色固体として得た。

(4) 化合物 [1-3] 17 mg をテトラヒドロフラン 1 mL、メタノール 1 mL に溶解し、ベンジルアルコール 6 μ L、トリブチルホスフィン 37 μ L、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 30 μ L を加え室温にて 1 時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、3-(ベンジロキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-2-チオフェンカルボン酸メチル [1-4] (以下、化合物 [1-4] という) を無色固体として得た。

(5) 化合物 [1-4] をテトラヒドロフランに溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物をそのまま逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [1] のトリフルオロ酢酸塩 17 mg を無色固体として得た。

化合物 [1] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.91 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (dt, $J=9.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J=1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 4H), 5.41 (s, 2H).

mass: 351 ($M+1$) $^+$.

実施例 2

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}チオフェン-2-カルボン酸 [2] (以下、化合物 [2] という) の合成

化合物 [1-3] と 2-トリフルオロメチルベンジルアルコールから実施例 1-(4) ~ (5) の方法に準じて、目的化合物 [2] を無色油状物質として得た。

目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass: 419 ($M+1$) $^+$.

実施例 3

3-[(2-クロロベンジル)オキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸[3](以下、化合物[3]という)の合成

5

化合物[1-3]とm-クロロベンジルアルコールから実施例1-(4)~(5)の方法に準じて、目的化合物[3]のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物[3]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.94 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H),
 10 7.94 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.56 (m, 1H),
 7.48-7.39 (m, 3H), 5.46 (s, 2H).
 mass: 385, 387 (M+1)⁺

実施例 4

15 3-[(3-アミノ-2-メチルベンジル)オキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸[4](以下、化合物[4]という)の合成

化合物[1-3]と3-アミノ-2-メチルベンジルアルコールから実施例1-(4)~(5)の方法に準じて、目的化合物[4]のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

20 化合物[4]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.00, 8.94 (each brs, 2H), 8.89 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.41 (dt, J=1.2, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 1H),
 25 5.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).
 mass: 380 (M+1)⁺

実施例 5

30 5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-[1-(2-ニトロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボン酸[5](以下、化合物[5]という)の合成

(1) o-ニトロアセトフェノン165mgをメタノール3mLに溶解し水素化ホウ素ナトリウム43mgを加え室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた化合物1-(2-ニトロフェニル)-1-エタノール[5-1](以下、化合物[5-1]という)は更に精製することなく次の反応に用いた。

35

(2) 化合物[1-3]と化合物[5-1]から実施例1-(4)~(5)の方法に準じて、目的化合物[5]のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。

化合物[5]のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.70 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, $J=1.1, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.21 (q, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 1.75 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 3H).

mass: 410 ($M+1$)⁺

実施例6

3-[1-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸[6] (以下、化合物[6]という)の合成

2,6-ジクロロアセトフェノンから実施例5の方法に準じて目的化合物[6]のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物[6]のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.47 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 1.79 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H).

mass: 433, 435 ($M+1$)⁺.

実施例7

5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}チオフェン-2-カルボン酸[7] (以下、化合物[7]という)の合成

2-トリフルオロメチルアセトフェノンから実施例5の方法に準じて目的化合物[7]のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物[7]のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.65 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.51 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.00 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).

mass: 433 ($M+1$)⁺.

実施例8

3-(ベンジルオキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[8] (以下、化合物[8]という)の合成

化合物[1] 12mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、塩化アンモニウム12mg、

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 34 mg、ジイソプロピルエチルアミン 44 μ L、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 48 mg を加え、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [8] のトリフルオロ酢酸塩 5.8 mg を無色固体として得た。

5 化合物 [8] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.88 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.58–7.55 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 4H), 7.07 (br s, 1H), 5.47 (s, 2H).

10 mass: 350 ($M+1$)⁺.

実施例 9

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- { [2-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } チオフェン-2-カルボキシアミド [9] (以下、化合物 [9] という) の合成

15

化合物 [2] から実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [9] を無色油状物質として得た。

目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass: 418 ($M+1$)⁺.

20 実施例 10

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- { [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } チオフェン-2-カルボキシアミド [10] (以下、化合物 [10] という) の合成

25

(1) 化合物 [1-3] 16 mg をジメチルスルホキシド 0.75 mL に溶解し、4-トリフルオロメチルベンジルブロマイド 29 mg、炭酸カリウム 17 mg を加え室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [4-(トリフルオロ) ベンジル] オキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル [10-1] (以下、化合物 [10-1] という) を得た。

30

(2) 化合物 [10-1] をテトラヒドロフラン 1 mL、メタノール 1 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、室温にて 5 時間撹拌した。反応終了後、1 N 塩酸で pH 7 に調整し減圧濃縮した。得られた残渣を実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [10] のトリフルオロ酢酸塩 9 mg を無色固体として得た。

化合物 [10] のスペクトルデータを以下に示す。

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.88 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.86–7.77 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (br, 1H), 5.58 (s, 2H).

mass: 418 ($M+1$)⁺.

実施例 1 1

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [1 1] (以下、化合物 [1 1] という) の合成

化合物 [1-3] と 3-トリフルオロメチルベンジルブロマイドから実施例 1 0 の方法に準じて、目的化合物 [1 1] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [1 1] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.84 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 5.58 (s, 2H).

mass : 418 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 1 2

3- [(2-ブロモベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [1 2] (以下、化合物 [1 2] という) の合成

化合物 [1-3] と 2-ブロモベンジルブロマイドから実施例 1 0 の方法に準じて、目的化合物 [1 2] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [1 2] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.93 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.69 (dd, $J=1.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 5.51 (s, 2H).

mass : 428, 430 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 1 3

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [(2-ニトロベンジル) オキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [1 3] (以下、化合物 [1 3] という) の合成

化合物 [1-3] と 2-ニトロベンジルブロマイドから実施例 1 0 の方法に準じて、目的化合物 [1 3] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 395 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 1 4

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [(3-ニトロベンジル) オキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [1 4] (以下、化合物 [1 4] という) の合成

化合物 [1-3] と 3-ニトロベンジルブロマイドから実施例 1 0 の方法に準じて、目的化合物 [1 4] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 395 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 15

3-[(2-フルオロベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [15] (以下、化合物 [15] という)の合成

5

化合物 [1-3] と 2-フルオロベンジルブロマイドから実施例 10 の方法に準じて、目的化合物 [15] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。
mass : 368 (M+1) ⁺.

10 実施例 16

3-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [16] (以下、化合物 [16] という)の合成

15

化合物 [1-3] と 3-フルオロベンジルブロマイドから実施例 10 の方法に準じて、目的化合物 [16] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。
mass : 368 (M+1) ⁺.

実施例 17

20

3-[(4-フルオロベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [17] (以下、化合物 [17] という)の合成

化合物 [1-3] と 4-フルオロベンジルブロマイドから実施例 10 の方法に準じて、目的化合物 [17] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。
mass : 368 (M+1) ⁺.

25

実施例 18

3-[(2, 6-ジクロロベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [18] (以下、化合物 [18] という)の合成

30

化合物 [1-3] と 2, 6-ジクロロベンジルブロマイドから実施例 10 の方法に準じて、目的化合物 [18] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。
mass : 418, 420 (M+1) ⁺.

実施例 19

35

3-{[3-(アミノカルボニル) ベンジル] オキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [19] (以下、化合物 [19] という)の合成

化合物 [1-3] と 3-(プロモメチル) 安息香酸メチルから実施例 10 の方法に準じて、目的化合物 [19] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 393 (M+1)⁺.

実施例 20

5 3-[(3-アミノベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [20] (以下、化合物 [20] という)の合成

(1) 化合物 [1-3] と 3-アミノベンジルアルコールから実施例 1-(4) の方法に準じて 3-[(3-アミノベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [20-1] (以下、化合物 [20-1] という)を得た。

10

(2) 化合物 [20-1] から実施例 10-(2) の方法に準じて、目的化合物 [20] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 365 (M+1)⁺.

15 実施例 21

3-[(2-ヒドロキシベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [21] (以下、化合物 [21] という)の合成

20 (1) 化合物 [1-3] と [2-(メトキシメトキシ) フェニル] メタノールから実施例 20 の方法に準じて 5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-{ [2-(メトキシメトキシ) ベンジル] オキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [21-1] (以下、化合物 [21-1] という)を得た。

25 (2) 化合物 [21-1] をトリフルオロ酢酸に溶解し、1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [21] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 366 (M+1)⁺.

実施例 22

30 5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-(ピリジン-3-イルメトキシ) チオフェン-2-カルボキシアミド [22] (以下、化合物 [22] という)の合成

化合物 [1-3] と 3-ヒドロキシメチルピリジンから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [22] を無色固体として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

35 mass : 351 (M+1)⁺.

実施例 23

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-(ピリジン-2-イルメトキシ) チオフェン-2-カルボキシアミド [23] (以下、化合物 [23] という)の合成

化合物 [1-3] と 2-ヒドロキシメチルピリジンから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [23] を無色固体として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 351 (M+1) ⁺.

5

実施例 24

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- (ピリジン-4-イルメトキシ) チオフェン-2-カルボキシアミド [24] (以下、化合物 [24] という) の合成

10 化合物 [1-3] と 4-ヒドロキシメチルピリジンから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [24] のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 351 (M+1) ⁺.

実施例 25

15 3- (3-フリルメトキシ) -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [25] (以下、化合物 [25] という) の合成

化合物 [1-3] と 3-フリルメタノールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [25] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

20 mass : 340 (M+1) ⁺.

実施例 26

3- (2-フリルメトキシ) -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [26] (以下、化合物 [26] という) の合成

25

化合物 [1-3] と フルフリルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [26] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 340 (M+1) ⁺.

30 実施例 27

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [(2-メトキシベンジル) オキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [27] (以下、化合物 [27] という) の合成

化合物 [1-3] と 2-メトキシベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [27] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

35

mass : 380 (M+1) ⁺.

実施例 28

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [(3-メトキシベンジル) オキシ] チオフ

エン-2-カルボキシアミド [28] (以下、化合物 [28] という)の合成

化合物 [1-3] と 3-メトキシベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [28] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

5 mass : 380 (M+1) ⁺.

実施例 29

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-[(4-メトキシベンジル) オキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [29] (以下、化合物 [29] という)の合成

10

化合物 [1-3] と 4-メトキシベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [29] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 380 (M+1) ⁺.

15 実施例 30

3-[(2-クロロベンジル) オキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [30] (以下、化合物 [30] という)の合成

20

化合物 [1-3] と 2-クロロベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [30] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [30] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.95 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H),
7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H),
7.78 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H),
25 6.97 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H).

mass : 384, 386 (M+1) ⁺.

実施例 31

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-[(2-メチルベンジル) オキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [31] (以下、化合物 [31] という)の合成

30

化合物 [1-3] と 2-メチルベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [31] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [31] のスペクトルデータを以下に示す。

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.95 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H),
8.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.92 (dt, J=1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H),
7.77 (br s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H),
6.94 (br s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

mass : 364 (M+1) ⁺.

実施例 3 2

3-[(3-アミノ-2-メチルベンジル) オキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [3 2] (以下、化合物 [3 2] という)の合成

5

化合物 [1-3] と 3-アミノ-2-メチルベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [3 2] を無色油状物質として得た。

化合物 [3 2] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.74 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H),
 10 7.74 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.15 (dt, J=1.1, 6.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.74 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).
 mass: 379 (M+1)⁺.

15

実施例 3 3

3-[(5-アミノ-2-クロロベンジル) オキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [3 3] (以下、化合物 [3 3] という)の合成

20 (1) 水素化リチウムアルミニウム 296 mg のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に、5-アミノ-2-クロロ安息香酸 684 mg 加えて 60℃で 1 時間攪拌した。2N 塩酸を加え不溶物をろ過した後、ろ液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
 25 40 mg を淡褐色油状物質として得た。

(2) 化合物 [3 3-1] と化合物 [1-3] から実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [3 3] のトリフルオロ酢酸塩を淡黄色個体として得た。

化合物 [3 3] のスペクトルデータを以下に示す。

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.91 (dd, J=1.0, 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=0.6, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.64
 35 (dd, J=2.8, 8.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H).
 mass: 399, 401 (M+1)⁺.

実施例 3 4

3-[(1-(2, 6-ジクロロフェニル) エトキシ)-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-

イルチオフェン-2-カルボキシアミド [34] (以下、化合物 [34] という)の合成

化合物 [6] から実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [34] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

5 化合物 [34] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.61 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.35 (q, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H).

10 mass: 432, 434 ($M+1$)⁺.

実施例 35

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- {1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [35] (以下、化合物 [35] という)の合成

化合物 [7] から実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [35] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [35] のスペクトルデータを以下に示す。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.72 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98-7.76 (m, 6H), 7.57 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.02 (m, 1H), 1.78 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).

mass: 432 ($M+1$)⁺.

25

実施例 36

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3- [1- (2-メチルフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [36] (以下、化合物 [36] という)の合成

30 2-メチルアセトフェノンから実施例 5 の方法に準じて、目的化合物 [36] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [36] のスペクトルデータを以下に示す。

35 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.65 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 4H), 5.94 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass: 378 ($M+1$)⁺.

実施例 37、38

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチ
 オフェン-2-カルボキシアミド(R体又はS体のうちいずれか一方の光学異性体)[37](以下、
 化合物[37]という)および3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド(化合物[37]と異なる光学異性体)
 5 [38](以下、化合物[38]という)の合成

(1) 2-クロロ- α -メチルベンジルアルコール3.12gをテトラヒドロフラン10mLに溶解
 し、トリエチルアミン5.57mL、塩化メタンスルホニル1.85mLを加えた。室温で1時間攪
 拌し、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。
 10 不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、3
 -ヒドロキシ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル3.16gと炭酸カリウム8.28gを加
 え、70℃にて2時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ
 15 ルクロマトグラフィーにて精製し、3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チオフェン
 カルボン酸メチル[37-1](以下、化合物[37-1]という)6.43gを無色固体として得た。

(2) 化合物[37-1]312mgと化合物[1-1]122mgをジメチルスルホキシド3mL
 に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド22mg、フッ化銀12
 6mgを加え、60℃にて一晚攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで
 20 抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、
 ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-[1-(2-
 クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル-2-チオフェンカ
 ルボン酸メチル[37-2](以下、化合物[37-2]という)108mgを無色固体として得た。

(3) 化合物[37-2]を実施例10-(2)の方法に準じて化合物[37]及び化合物[38]
 のラセミ混合物を得た。

(4) 得られた化合物[37]及び化合物[38]のラセミ混合物45mgを、キラルセル OD (C
 h i r a l c e l OD, ダイセル化学工業)にて、ヘキサン-エタノールを溶出液として用い光学
 30 分割した。分析条件は、下記の通りである。

分析条件:

カラム: キラルセル OD (Chiralcel OD, ダイセル化学工業)、直径0.46mm、長
 さ250mm

溶出液: ヘキサン-エタノール(65:35)

35 流速: 1.0mL/min

得られた溶液を減圧濃縮し、目的化合物[37]21mg(RT=11.5分)を無色油状物質と
 して、目的化合物[38]22mg(RT=16.7分)を無色油状物質として得た。

化合物[37]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.46 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H),

7. 73–7. 66 (m, 3H), 7. 49 (dd, $J=1. 2, 6. 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 43–7. 33 (m, 3H), 7. 19 (s, 1H), 7. 10–7. 07 (m, 2H), 6. 04 (q, $J=6. 5\text{ Hz}$, 1H), 1. 73 (d, $J=6. 5\text{ Hz}$, 3H).

mass : 398, 400 ($M+1$)⁺.

5

化合物 [38] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H—NMR (DMSO- d_6) δ : 8. 46 (d, $J=8. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 87 (s, 1H), 7. 73–7. 66 (m, 3H), 7. 49 (dd, $J=1. 2, 6. 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 43–7. 33 (m, 3H), 7. 19 (s, 1H), 7. 10–7. 07 (m, 2H), 6. 04 (q, $J=6. 5\text{ Hz}$, 1H), 1. 73 (d, $J=6. 5\text{ Hz}$, 3H).

10

mass : 398, 400 ($M+1$)⁺.

実施例 39

3- {1- [5- (ジメチルアミノ) -2-ニトロフェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [39] (以下、化合物 [39] という) の合成

(1) 5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド 169 mg をジメチルホキシド 1 mL に溶解し、炭酸カリウム 300 mg、水 300 μL 、ジメチルアミン 300 μL を加え、封管 90°C で 1 時間攪拌した。室温に戻し 1 N 塩酸を加え析出した結晶をろ取して 5- (ジメチルアミノ) -2-ニトロベンズアルデヒド [39-1] (以下、化合物 [39-1] という) を 130 mg 黄色固体として得た。

(2) 化合物 [39-1] 97 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、窒素雰囲気下 -20°C でメチルマグネシウムブロマイド (0. 93 M テトラヒドロフラン溶液) 591 μL を加えた。室温に戻し 6 時間攪拌し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1- [5- (ジメチルアミノ) -2-ニトロフェニル] -1-エタノール [39-2] (以下、化合物 [39-2] という) 100 mg を黄色油状物質として得た。

30

(3) 化合物 [1-3] と化合物 [39-2] から実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [39] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。

化合物 [39] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H—NMR (DMSO- d_6) δ : 8. 62 (d, $J=6. 8\text{ Hz}$, 1H), 8. 22 (s, 1H), 8. 06 (d, $J=9. 6\text{ Hz}$, 1H), 7. 88 (m, 2H), 7. 72 (t, $J=7. 6\text{ Hz}$, 1H), 7. 33 (m, 3H), 6. 93 (d, $J=2. 9\text{ Hz}$, 1H), 6. 73 (dd, $J=2. 8, 9. 4\text{ Hz}$, 1H), 6. 48 (q, $J=6. 2\text{ Hz}$, 1H), 3. 06 (s, 6H), 1. 84 (d, $J=6. 2\text{ Hz}$, 3H).

35

mass : 452 ($M+1$)⁺.

実施例 40

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-[1-(5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [40] (以下、化合物 [40] という)の合成

5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒドとモルホリンから、実施例 39 (1) ~ (3) の方法に準じて目的化合物 [40] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。

化合物 [40] のスペクトルデータを以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.44 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.24 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=3.0, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.47-3.34 (m, 4H), 1.84 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).
- 15 mass: 494 ($M+1$)⁺.

実施例 41

- 3-[(1S)-1-(2-ブロモフェニル) エトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [41] (以下、化合物 [41] という)の合成

化合物 [1-3] と (R)-2-ブロモ- α -メチルベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [41] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。

化合物 [41] のスペクトルデータを以下に示す。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=1.2, 6.9\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.96 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.74 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
- 30 mass: 442, 444 ($M+1$)⁺.

実施例 42

- 3-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル) エトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [42] (以下、化合物 [42] という)の合成

- 35 化合物 [1-3] と (S)-2-ブロモ- α -メチルベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [42] のトリフルオロ酢酸塩を黄色油状物質として得た。

化合物 [42] のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H),

7. 99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7. 90–7. 86 (m, 2H), 7. 68–7. 65 (m, 2H), 7. 47 (dd, $J=1.2, 6.9$ Hz, 2H), 7. 28 (m, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 21 (brs, 1H), 5. 96 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 1. 74 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

5 mass : 442, 444 ($M+1$)⁺.

実施例 43 及び 44

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-[1-(2-ニトロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド (R体又はS体のうちいずれか一方の光学異性体) [43] (以下、化合物 [43] という) 及び 5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-[1-(2-ニトロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド (化合物 [43] と異なる光学異性体) [44] (以下、化合物 [44] という) の合成

15 (1) 化合物 [5] から実施例 8 の方法に準じて、化合物 [43] 及び化合物 [44] のラセミ混合物を得た。

(2) (1) で得られたラセミ混合物 27mg を、キラルセル OD (Chiralcel OD, ダイセル化学工業) にて、ヘキサン-エタノールを溶出液として用い光学分割した。分析条件は、下記の通りである。

分析条件:

20 カラム: キラルセル OD (Chiralcel OD、ダイセル化学工業)、直径 0. 46mm、長さ 250mm

溶出液: ヘキサン-エタノール (50 : 50)

流速: 1. 0mL/min

25 得られた溶液を減圧濃縮し、目的化合物 [43] 22mg (RT=9. 96分) を無色油状物質として、目的化合物 [44] 23mg (RT=12. 0分) を無色油状物質として得た。

化合物 [43] のスペクトルデータを以下に示す。

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8. 44 (dd, $J=1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8. 04 (dd, $J=1.2, 8.3$ Hz, 1H), 7. 90–7. 87 (m, 2H), 7. 81 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7. 76 (brs, 1H), 7. 70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7. 60 (m, 1H), 7. 39 (m, 1H), 7. 22 (s, 1H), 7. 11–7. 07 (m, 2H), 6. 19 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 1. 83 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

mass : 409 ($M+1$)⁺.

化合物 [44] のスペクトルデータを以下に示す。

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8. 44 (dd, $J=1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8. 04 (dd, $J=1.2, 8.3$ Hz, 1H), 7. 90–7. 87 (m, 2H), 7. 81 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7. 76 (brs, 1H), 7. 70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7. 60 (m, 1H), 7. 39 (m, 1H), 7. 22 (s, 1H), 7. 11–7. 07 (m, 2H), 6. 19 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 1. 83 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

mass : 409 (M+1)⁺.

実施例 45

5 メチル 2-((1S)-1-{[2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-チエニル]オキシ}エチル)ベンゾエート[45](以下、化合物[45]という)の合成

10 化合物[41]をN,N-ジメチルホルムアミド1mL、メタノール1mLに溶解し、酢酸パラジウム(II)7mg、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン17mg、ジイソプロピルエチルアミン78μLを加え一酸化炭素雰囲気下(3.5気圧)、130℃で一晩攪拌した。室温に戻し不溶物をろ別し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[45]127mgを淡褐色油状物質として得た。更に化合物[45]15mgをと

15 た。

化合物[45]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.60 (dd, J=1.0, 5.9Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.76 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.67 (t, J=1.5, 7.6Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (brs, 1H), 6.41 (q, J=6.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.76 (d, J=6.5Hz, 3H).

20

mass : 422 (M+1)⁺.

実施例 46

25 3-[(1S)-1-(2-シアノフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[46](以下、化合物[46]という)の合成

30 化合物[41]44mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)22mg、シアン化亜鉛46mgを加え窒素雰囲気下、130℃で一晩攪拌した。室温に戻し不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物[46]のトリフルオロ酢酸塩12mgを淡黄色油状物質として得た

化合物[46]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.78 (dd, J=1.0, 5.9Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.93-7.70 (m, 5H), 7.56 (dt, J=1.6, 7.4Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dt, J=1.0, 6.9Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.01 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.84 (d, J=6.4Hz, 3H).

35

mass : 389 (M+1)⁺.

実施例 4 7

3-[(1R)-1-(2-シアノフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[47](以下、化合物[47]という)の合成

5

化合物[42]から実施例46の方法に準じて目的化合物[47]のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物[47]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.78 (dd, $J=1.0, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93-7.70 (m, 5H), 7.56 (dt, $J=1.6, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dt, $J=1.0, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.01 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 389 ($M+1$)⁺.

15

実施例 4 8

3-{(1S)-1-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[48](以下、化合物[48]という)の合成

20

化合物[45] 35mgをテトラヒドロフラン1mL、メタノール1mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液500 μL を加え、室温で一晩撹拌した。2N塩酸で中和し濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、得られた残渣をテトラヒドロフラン3mLに溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.0Mテトラヒドロフラン溶液)1mLをゆっくりと滴下した。室温で2時間撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物[48]のトリフルオロ酢酸塩6mgを淡黄色油状物質として得た。

25

化合物[48]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.57 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.08 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H).

35

mass: 394 ($M+1$)⁺.

実施例 4 9

3-{(1R)-1-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[49](以下、化合物[49]という)

の合成

(1) 化合物 [42] から実施例 45 の方法に準じてメチル 2-((1R)-1-{[2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-チエニル]オキシ}エチル)ベンゾエート [49-1] (以下、化合物 [49-1] という) を淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [49-1] から実施例 48 の方法に準じて目的化合物 [49] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [49] のスペクトルデータを以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.57 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.08 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H).
- 15 mass: 394 ($M+1$)⁺.

実施例 50

5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-((1R)-1-{2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)チオフェン-2-カルボキシアミド [50] (以下、化合物 [50] という) の合成

化合物 [49] 13mg をクロロホルム 2mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 30 μL 、塩化メタンスルホン 7.8 μL を加えた。室温で 4 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.5mL に溶解しメチルアミンのメタノール溶液 0.3mL 加え、室温にて一晩攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [50] のトリフルオロ酢酸塩 10mg を無色油状物質として得た。

- 30 化合物 [50] のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.00 (br s, 2H), 8.70 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56-7.41 (m, 4H), 7.32 (dt, $J=1.0, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.03 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 2.68 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 3H), 1.69 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).
- 35 mass: 407 ($M+1$)⁺.

実施例 51

3-[(1R)-1-(2-{ [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [51] (以下、化合物 [51] という)の合成

- 5 化合物 [49] と 2-アミノエタノールから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [51] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [51] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.01 (br s, 2H), 8.71 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H),
 10 7.68-7.65 (m, 2H), 7.58 (dd, J=1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.29 (dt, J=1.0, 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (q, J=5.8 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.69 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.69 (d, J=5.8 Hz, 3H).
 mass : 437 (M+1)⁺.

15

実施例 52

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-{ (1R)-1-[2-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [52] (以下、化合物 [52] という)の合成

20

化合物 [49] とモルホリンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [52] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [52] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.71 (br, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.35 (dt, J=1.0, 6.8 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H),
 25 6.08 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.60-4.20 (m, 6H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.71 (d, J=6.4 Hz, 3H).
 mass : 463 (M+1)⁺.

30

実施例 53

3-[1-(2-クロロフェニル) プロボキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [53] (以下、化合物 [53] という)の合成

- 35 (1) 2-クロロベンズアルデヒド 210 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、窒素雰囲気下-20℃でエチルマグネシウムブロマイド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 3 mL を加えた。同温で 4 時間攪拌し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(2-クロロ

フェニル) - 1 - プロパノール [53-1] (以下、化合物 [53-1] という) 210 mg を淡褐色油状物質として得た。

(2) 化合物 [1-3] と化合物 [53-1] から実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [53] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [53] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.64 (d t, $J=6.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d t, $J=9.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.79 (d t, $J=1.0, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d d, $J=1.8, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d d, $J=1.8, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (br, 1H), 5.82 (d d, $J=5.7, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.22 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H).

mass: 412, 414 ($M+1$)⁺.

実施例 54

3-[1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [54] (以下、化合物 [54] という) の合成

(1) 水素化リチウムアルミニウム 296 mg のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に、2-クロロマ
ンデル酸 744 mg 加えて 60°C で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、1-(2-クロロフェニル)-1, 2-エタンジオール [54-1] (以下、化合物 [54-1] という) 688 mg を淡褐色油状物質として得た。

(2) 化合物 [54-1] 80 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、イミダゾール 6.3 mg、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド 77 mg を加え室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、2-[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-1-(2-クロロフェニル)-1-エタノール [54-2] (以下、化合物 [54-2] という) 133 mg を淡褐色油状物質として得た。

(3) 化合物 [1-3] と化合物 [54-2] から実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [54] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [54] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.59 (d t, $J=7.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.54 (d d, $J=2.2, 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.86 (d d, $J=3.3, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H).

mass: 414, 416 ($M+1$)⁺.

実施例 55

3- {1- [2-クロロ-4-ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [55] (以下、化合物 [55] という) の合成

(1) 4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 1.5 g に塩化チオニル 4 mL を加え、80℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧濃縮して、クロロホルム 15 mL に溶解した。氷冷下で N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 780 mg、ジイソプロピルエチルアミン 3.48 mL を加え同温にて 7 時間撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-ブロモ-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド [55-1] (以下、化合物 [55-1] という) 2.05 g を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [55-1] 2.05 g から実施例 39-(2) の方法に準じて 1-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-エタノン [55-2] (以下、化合物 [55-2] という) 940 mg を無色油状物質として得た。

(3) 化合物 [55-2] 940 mg から実施例 45 の方法に準じて 4-アセチル-3-クロロ安息香酸メチル [55-3] (以下、化合物 [55-3] という) 400 mg を淡黄色固体として得た。

(4) 化合物 [55-3] 400 mg から実施例 33-(1) の方法に準じて 1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル) フェニル]-1-エタノール [55-4] (以下、化合物 [55-4] という) 220 mg を無色油状物質として得た。

(5) 化合物 [55-4] 220 mg から実施例 54-(2) の方法に準じて 1-[4-([t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル) -2-クロロフェニル]-1-エタノール [55-5] (以下、化合物 [55-5] という) 213 mg を無色油状物質として得た。

(6) 化合物 [55-5] と化合物 [1-3] から実施例 20 の方法に準じて目的化合物 [55] を得た。

化合物 [55] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.46 (dd, $J=1.0, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.68 (dd, $J=1.0, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.01 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.29 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 1.71 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 428, 430 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 5 6

3- [1- (3-クロロピリジン-4-イル) エトキシ] -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [5 6] (以下、化合物 [5 6] という)の合成

- 5 (1) 3-クロロイソニコチンアルデヒド 5 6 4 m g から実施例 3 9 - (2) の方法に準じて、1- (3-クロロ-4-ピリジニル) -1-エタノール [5 6-1] (以下、化合物 [5 6-1] という) 5 7 4 m g を淡黄色油状物質として得た。

- 10 (2) 化合物 [5 6-1] と化合物 [1-3] から実施例 2 0 の方法に準じて目的化合物 [5 6] を得た。

化合物 [5 6] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8. 6 5 (s, 1H), 8. 5 7 (d, J=5. 4 Hz, 1H), 8. 5 4 (dd, J=1. 0, 6. 8 Hz, 1H), 7. 8 8 (s, 1H), 7. 7 5 (br s, 1H), 7. 7 0-7. 6 7 (m, 2H), 7. 3 7 (m, 1H), 7. 2 2 (s, 1H), 7. 1 2-7. 0 7 (m, 2H), 6. 0 2 (q, J=6. 4 Hz, 1H), 1. 7 3 (d, J=6. 7 Hz, 3H).
15 mass : 3 9 9, 4 0 1 (M+1)⁺.

実施例 5 7

- 20 3- {1- [2-クロロ-4- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [5 7] (以下、化合物 [5 7] という)の合成

化合物 [5 5] とピロリジンから実施例 5 0 の方法に準じて目的化合物 [5 7] のトリフルオロ酢酸塩を得た。

- 25 化合物 [5 7] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9. 9 5 (br s, 1H), 8. 6 8 (d, J=6. 8 Hz, 1H), 8. 1 8 (s, 1H), 7. 8 6 (d, J=8. 3 Hz, 1H), 7. 8 2 (br s, 1H), 7. 7 7 (d, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 7 0-7. 6 6 (m, 2H), 7. 5 5 (dd, J=1. 5, 7. 8 Hz, 1H), 7. 3 3 (d, J=6. 8 Hz, 1H), 7. 3 0 (s, 1H), 7. 1 5 (br s, 1H), 6. 0 5 (q, J=6. 3 Hz, 1H), 4. 3 3 (m, 2H), 3. 3 4 (m, 2H), 3. 0 6 (m, 2H), 1. 9 9 (m, 2H), 1. 8 2 (m, 2H), 1. 7 2 (d, J=6. 3 Hz, 3H).
30 mass : 4 8 1, 4 8 3 (M+1)⁺.

35 実施例 5 8

3- {1- [2-クロロ-4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [5 8] (以下、化合物 [5 8] という)の合成

化合物 [55] とモルホリンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [58] のトリフルオロ酢酸塩を得た。

化合物 [58] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.72 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H),
 5 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H),
 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.9, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.05 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 1.73 (d, J=6.3 Hz, 3H).
 10 mass : 497, 499 (M+1)⁺.

実施例 59

- 3- {1- [2-クロロ-4- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [59] (以下、化合物 [59] という)の合成
 15

化合物 [55] とピペラジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [59] のトリフルオロ酢酸塩を得た。

化合物 [59] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 8.71 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.13 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 1.82 (d, J=6.3 Hz, 3H).
 20
 25 mass : 496, 498 (M+1)⁺.

実施例 60

- 3- (1- {2-クロロ-4- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチル] フェニル} エトキシ) -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [60] (以下、化合物 [60] という)の合成
 30

化合物 [55] と 4-ヒドロキシピペリジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [60] のトリフルオロ酢酸塩を得た。

化合物 [60] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.67 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 6.06 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.94 (m, 1H),
 35

1. 90 (m, 1H), 1. 85-1. 70 (m, 5H), 1. 50 (m, 1H).

mass : 511, 513 (M+1) ⁺.

実施例 6 1

- 5 3-[1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [61] (以下、化合物 [61] という)の合成

- 10 化合物 [55] と 2-アミノエタノールから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [61] のトリフルオロ酢酸塩を得た。

化合物 [61] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8. 88 (b r s, 2H), 8. 72 (d d, J=1. 0, 6. 8Hz, 1H), 8. 21 (s, 1H), 7. 88 (d, J=9. 2Hz, 1H), 7. 84 (b r s, 1H), 7. 75-7. 70 (m, 2H), 7. 65 (d, J=2. 0Hz, 1H), 7. 51 (d d, J=1. 4, 7. 6Hz, 1H), 7. 35 (d t, J=1. 0, 6. 8Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 15 (b r s, 1H), 6. 05 (q, J=6. 3Hz, 1H), 4. 13 (m, 2H), 3. 62 (t, J=5. 4Hz, 2H), 2. 96 (m, 2H), 1. 73 (d, J=6. 3Hz, 3H).

mass : 471, 473 (M+1) ⁺.

20

実施例 6 2

2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-チエニル 2, 6-ジクロロベンゾエート [62] (以下、化合物 [62] という)の合成

- 25 (1) 化合物 [1-3] 137mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3mL に溶解し、炭酸カリウム 1.38mg、クロロメチルメチルエーテル 42μL を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-(メトキシメトキシ)-2-チオフェンカルボン酸メチル [62-1] (以下、化合物 [62-1] という)を得た。得られた化合物 [62-1]
- 30 は精製することなしに次の反応に用いた。

(2) 化合物 [62-1] を実施例 10-(2) の方法に準じて 5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-(メトキシメトキシ)-2-チオフェンカルボキシアミド [62-2] (以下、化合物 [62-2] という) 57mg を無色固体として得た。

35

(3) 化合物 [62-2] 19mg を 10% 塩酸-メタノール溶液に室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 2mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 90μL、2, 6-ジクロロベンゾイルクロライド 6μL を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [62] のトリフルオロ酢酸塩 2.

0 mg を無色固体として得た。

化合物 [62] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.76 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H),
7.87 (m, 2H), 7.72–7.63 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 2
5 H).

mass: 432, 434 ($M+1$)⁺.

実施例 63

2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル-3-チエニル 2-
10 (トリフルオロメチル)ベンゾエート [63] (以下、化合物 [63] という)の合成

化合物 [62-2] と 2-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドから実施例 62-(3)の方法
に準じて目的化合物 [63] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [63] のスペクトルデータを以下に示す。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.82 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H),
8.31 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 8.01–7.90 (m, 4H), 7.80 (t, $J=6.$
8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (br, 2H), 7.42 (t, $J=7.0\text{ Hz}$,
1H)

mass: 432 ($M+1$)⁺.

20

実施例 64

2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル-3-チエニル 2-
メトキシベンゾエート [64] (以下、化合物 [64] という)の合成

25 化合物 [62-2] と 2-メトキシベンゾイルクロライドから実施例 62-(3)の方法に準じて目
的化合物 [64] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [64] のスペクトルデータを以下に示す。

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.83 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H),
8.06 (br, 1H), 8.00 (dd, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=9.$
0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (m, 1
H), 7.58 (br, 1H), 7.40 (dt, $J=1.1, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d,
 $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dt, $J=1.0, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H).

mass: 394 ($M+1$)⁺.

35 実施例 65

3-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [65] (以下、化合物 [65] という)の合成

化合物 [1-3] と 4-クロロフェナチルブロマイドから実施例 10の方法に準じて、目的化合物 [6

5] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。目的化合物はLC-MSにて確認した。

mass : 412 (M+1)⁺.

実施例 66

5 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [66] (以下、化合物 [66] という) の合成

10 (1) 2-アミノ-5-ヨードピリジン 1.04 g をクロロホルム 5 mL に溶解し、室温で、クロロアセトアルデヒド (40% 水溶液) 3.84 mL、炭酸水素ナトリウム 795 mg を加えた。室温で一晩撹拌した後に、水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン [66-1] (以下、化合物 [66-1] という) 1.05 g を淡褐色固体として得た。

15

(2) 化合物 [66-1] 1.0 g をトルエン 4 mL に溶解し、文献 (J. O. C., 51 (17) 3388 (1986)) 記載の方法に従って合成した 2-*t*-ブチルジメチルシロキシエタノール 1.4 g、炭酸セシウム 2.0 g、1, 10-フェナントロリン 295 mg を加え 110°C にて一晩撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-(2-[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン [66-2] (以下、化合物 [66-2] という) 650 mg を淡褐色固体として得た。(文献: Org. Lett., 4 (6) 973, (2002))

20

(3) 化合物 [66-2] 650 mg から実施例 1-(1) の方法に準じて 6-(2-[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ)-3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン [66-3] (以下、化合物 [66-3] という) 860 mg を無色固体として得た。

25

(4) 化合物 [66-3] 810 mg から実施例 1-(2)、(3) の方法に準じて、5-[6-(2-[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル [66-4] (以下、化合物 [66-4] という) 410 mg を淡黄色固体として得た。

30

(5) 化合物 [66-4] 410 mg と文献 (Tetrahedron, 52 (2), 589 (1996)) 記載の方法に従って合成した (S)- α -(2-クロロフェニル) エチルアルコールから実施例 1-(4) の方法に準じて 5-[6-(2-[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-3-[(1R)-1-クロロフェニルエチル] オキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル [66-5] (以下、化合物 [66-5] という) 421 mg を無色固体として得た。

35

(6) 化合物 [66-5] 110 mg から実施例 10-(2) の方法に準じて目的化合物 [66] 46 mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [66] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.01-4.00 (m, 4H), 2.17 (br s, 1H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 458, 460 ($M+1$)⁺.

実施例 67

5-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-{[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [67] (以下、化合物 [67] という) の合成

(1) 化合物 [66-1] とメタノールから実施例 66-(2) ~ (4) の方法に準じて、3-ヒドロキシ-5-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -2-チオフェンカルボン酸メチル [67-1] (以下、化合物 [67-1] という) を得た。

(2) 化合物 [67-1] と 2-トリフルオロメチルベンジルアルコールから実施例 66-(5) ~ (6) の方法に準じて目的化合物 [67] を得た。

化合物 [67] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00-7.98 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

mass: 448 ($M+1$)⁺.

実施例 68

5-[6-(ピペリジン-4-イルメトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -3-{[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [68] (以下、化合物 [68] という) の合成

(1) 4-ピペリジンメタノール 5.0 g を 1, 4-ジオキサン 100 mL に溶解し、3N 水酸化ナトリウム水溶液 17 mL、二炭酸ジ-*t*-ブチル 8.5 g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、*t*-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート [68-1] (以下、化合物 [68-1] という) 7.0 g を無色個体として得た。

(2) 化合物 [66-1] と化合物 [68-1] から実施例 67 の方法に準じて 4 - [(3 - [5 - (アミノカルボニル) - 4 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) オキシ - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イルオキシ) メチル] テトラヒドロ - 1 (2H) - ピリジンカルボン酸 t-ブチル [68-2] (以下、化合物 [68-2] という) を無色油状物として得た。

(3) 化合物 [68-2] 4.1 mg をクロロホルム-メタノール (9 : 1) 混合液に溶解し、4N 塩酸-ジオキサン 1 mL を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [68] のトリフルオロ酢酸塩 2 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [68] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.25-8.20 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.85-7.68 (m, 4H), 7.60 (dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 2H).

mass : 531 ($M+1$)⁺.

実施例 69

3 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ] - 5 - [6 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - カルボキシアミド [69] (以下、化合物 [69] という) の合成

(1) 化合物 [66] 32 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 60 μ L、塩化メタンスルホニル 16 μ L を加えた。室温で 1 時間撹拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた 2 - [(3 - {5 - (アミノカルボニル) - 4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ] - 2 - チエニル} イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) オキシ] エチル メタンスルホネート [69-1] (以下、化合物 [69-1] という) は精製せず次の反応に用いた。

(2) 化合物 [69-1] 4.2 mg をメタノール 1 mL に溶解し、ナトリウムメトキシド 4.2 mg を加え、70°C にて一晩撹拌した。水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [69] 2.2 mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [69] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J=7.6$, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=9.6$, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s,

1 H), 5.89 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H), 5.71 (br s, 1 H), 4.05–4.03 (m, 2 H), 3.80–3.77 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 1.77 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

mass : 472, 474 ($M+1$)⁺.

5

実施例 70

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [70] (以下、化合物 [70] という)の合成

10

化合物 [69-1] 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 mL に溶解し、モルホリン 0.5 mL を加え、50℃で4時間攪拌した。水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [70] 10 mg を無色固体として得た。

15 化合物 [70] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.35–7.23 (m, 2 H), 7.06 (dd, $J=9.6, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.90 (q, $J=6.3$ Hz, 1 H), 5.89 (br s, 1 H), 4.03 (t, $J=5.4$ Hz, 2 H), 3.77–3.74 (m, 4 H), 2.84 (t, $J=5.4$ Hz, 2 H), 2.61–2.58 (m, 4 H), 1.77 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

20

mass : 527, 529 ($M+1$)⁺.

25 実施例 71

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [71] (以下、化合物 [71] という)の合成

30 化合物 [69-1] とピペリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [71] を淡黄色固体として得た。

化合物 [71] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.35–7.25 (m, 2 H), 7.07 (dd, $J=9.6, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.90 (q, $J=6.3$ Hz, 1 H), 5.82 (br s, 1 H), 4.03 (t, $J=5.4$ Hz, 2 H), 2.82 (t, $J=5.4$ Hz, 2 H), 2.59–2.50 (m, 4 H), 1.85–1.40 (m, 6 H), 1.77 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

35

mass : 525, 527 (M+1)⁺.

実施例 7 2

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[72] (以下、化合物[72]という)の合成

化合物[69-1]とピロリジンから実施例70の方法に準じて目的化合物[72]を淡黄色固体として得た。

10 化合物[72]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.75-2.65 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass : 511, 513 (M+1)⁺.

20 実施例 7 3

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド[73] (以下、化合物[73]という)の合成。

25 化合物[69-1]とN-メチルピペラジンから実施例70の方法に準じて目的化合物[73]を淡黄色固体として得た。

化合物[73]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.02 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H).

35 mass : 540, 542 (M+1)⁺.

実施例 7 4

t-ブチル 4-{2-[(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チエニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)オキシ]エチル}ピペラ

ジン-1-カルボキシレート [74] (以下、化合物 [74] という)の合成

化合物 [69-1] と 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [74] を淡黄色固体として得た。

5 化合物 [74] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.79 (brs, 1H), 4.03 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.85 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 2.95-2.55 (m, 4H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.47 (s, 9H).
mass: 626, 628 ($M+1$)⁺.

15 実施例 75

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [75] (以下、化合物 [75] という)の合成

20 化合物 [74] から実施例 68-(3) の方法に準じて目的化合物 [75] を淡黄色固体として得た。
化合物 [75] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89-7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.03 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 2.96-2.93 (m, 4H), 2.81 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 2.60-2.54 (m, 4H), 1.77 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).
mass: 526, 528 ($M+1$)⁺.

30 実施例 76

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド [76] (以下、化合物 [76] という)の合成

35 化合物 [69-1] と 4-ヒドロキシピペリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [76] を淡黄色固体として得た。

化合物 [76] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d

d, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H),
 7.35-7.20 (m, 1H), 7.06 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s,
 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 4.03 (t, J=5.
 6 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.84 (t,
 5 J=5.6 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.
 77 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H).

mass: 541, 543 (M+1)⁺.

実施例 77

10 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミ
 ノ]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[7
 7] (以下、化合物[77]という)の合成

化合物[69-1]と2-アミノエタノールから実施例70の方法に準じて目的化合物[77]を淡
 15 黄色固体として得た。

化合物[77]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.
 56 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d
 d, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H),
 20 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s,
 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.01 (t, J=4.
 8 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.08 (t, J=4.8 Hz, 2H),
 2.90 (t, J=5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass: 501, 503 (M+1)⁺.

25

実施例 78

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(2-ヒドロキシエチル) (メ
 チル)アミノ]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキ
 シアミド[78] (以下、化合物[78]という)の合成

30

化合物[69-1]と2-メチルアミノエタノールから実施例70の方法に準じて目的化合物[78]
 を淡黄色固体として得た。

化合物[78]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.
 35 55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d
 d, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H),
 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s,
 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.00 (t, J=4.
 8 Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J=4.8 Hz, 2H),

2. 69 (t, J=5. 2 Hz, 2H), 2. 42 (s, 3H), 1. 77 (d, J=6. 4 Hz, 3H).

mass : 515, 517 (M+1) ⁺.

5 実施例 79

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [79] (以下、化合物 [79] という)の合成

- 10 化合物 [69-1] と (R)-3-ヒドロキシピペリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [79] を淡黄色固体として得た。

化合物 [79] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 92-7. 91 (m, 1H), 7. 68-7. 67 (m, 1H), 7. 55 (d, J=9. 6 Hz, 1H), 7. 48 (dd, J=7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J=7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 32 (ddd, J=7. 6, 7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 30-7. 25 (m, 1H), 7. 05 (dd, J=9. 6, 2. 4 Hz, 1H), 6. 73 (s, 1H), 5. 90 (q, J=6. 4 Hz, 1H), 5. 80 (brs, 1H), 4. 03 (t, J=5. 6 Hz, 2H), 3. 90-3. 80 (m, 1H), 2. 85 (t, J=5. 6 Hz, 2H), 2. 75-2. 42 (m, 4H), 1. 90-1. 50 (m, 4H), 1. 77 (d, J=6. 4 Hz, 3H).

mass : 541, 543 (M+1) ⁺.

実施例 80

- 25 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [80] (以下、化合物 [80] という)の合成

化合物 [69-1] と (S)-3-ヒドロキシピペリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [80] を淡黄色固体として得た。

- 30 化合物 [80] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 92-7. 91 (m, 1H), 7. 68-7. 67 (m, 1H), 7. 55 (d, J=9. 6 Hz, 1H), 7. 48 (dd, J=7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J=7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 32 (ddd, J=7. 6, 7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 7. 30-7. 25 (m, 1H), 7. 05 (dd, J=9. 6, 2. 4 Hz, 1H), 6. 73 (s, 1H), 5. 90 (q, J=6. 4 Hz, 1H), 5. 80 (brs, 1H), 4. 03 (t, J=5. 6 Hz, 2H), 3. 90-3. 80 (m, 1H), 2. 85 (t, J=5. 6 Hz, 2H), 2. 75-2. 42 (m, 4H), 1. 90-1. 50 (m, 4H), 1. 77 (d, J=6. 4 Hz, 3H).

mass : 541, 543 (M+1) ⁺.

実施例 8 1

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [81] (以下、化合物 [81] という)の合成

化合物 [69-1] と (R)-3-ヒドロキシピロリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [81] を淡黄色固体として得た。

化合物 [81] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.06 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).
mass: 527, 529 (M+1)⁺.

実施例 8 2

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [82] (以下、化合物 [82] という)の合成

化合物 [69-1] と (S)-3-ヒドロキシピロリジンから実施例 70 の方法に準じて目的化合物 [82] を淡黄色固体として得た。

化合物 [82] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.06 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).
mass: 527, 529 (M+1)⁺.

実施例 8 3

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(3-ヒドロキシプロポキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[83] (以下、化合物[83]という)の合成

5

化合物[66-1]と、文献(J. Org. Chem., 51(17)3388(1986))記載の方法に従って合成した、3-tert-ブチルジメチルシロキシプロパノールから実施例66-(2)~(6)の方法に準じて目的化合物[83]を無色固体として得た。

化合物[83]のスペクトルデータを以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.85 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.06 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.06-3.9
- 15 9 (m, 2H), 3.78 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
mass: 472, 474 ($M+1$)⁺.

実施例 8 4

- 20 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[84] (以下、化合物[84]という)の合成

化合物[83]から実施例50の方法に準じて目的化合物[84]を淡黄色固体として得た。

- 25 化合物[84]のスペクトルデータを以下に示す。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.92-5.87 (m, 2H), 3.96 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.75-3.40 (m, 4H), 2.56 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.54-2.50 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
mass: 541, 543 ($M+1$)⁺.
- 30

35 実施例 8 5

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-ヒドロキシブトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[85] (以下、化合物[85]という)の合成

化合物 [66-1] と、文献 (J. Org. Chem., 51 (17) 3388 (1986)) 記載の方法に従って合成した 4-*t*-ブチルジメチルシロキシブタノールから実施例 66-(2)~(6)の方法に準じて目的化合物 [85] を淡黄色固体として得た。

化合物 [85] のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 5.73 (brs, 1H), 3.95 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H),
10 2.00-1.91 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H).
mass: 486, 488 ($M+1$)⁺.

実施例 86

- 15 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-ピペリジン-1-イルブトキシ)イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [86] (以下、化合物 [86] という)の合成

- 20 化合物 [85] とピペリジンから実施例 50の方法に準じて目的化合物 [86] を淡黄色固体として得た。

化合物 [86] のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H),
25 7.29-7.20 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.76 (brs, 1H), 3.89 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.60-2.40 (m, 6H), 1.90-1.40 (m, 10H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
mass: 553, 555 ($M+1$)⁺.

30

実施例 87

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-ピロリジン-1-イルブトキシ)イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [87] (以下、化合物 [87] という)の合成

35

化合物 [85] とピロリジンから実施例 50の方法に準じて目的化合物 [87] を淡黄色固体として得た。

化合物 [87] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.

5 4 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.74 (brs, 1H), 3.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.00-2.75 (m, 6H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H).
mass: 539, 541 (M+1)⁺.

実施例 88

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[4-(ジメチルアミノ)ブトキシ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [88] (以下、化合物 [88] という)の合成

化合物 [85] とジメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [88] を淡黄色固体として得た。

15 化合物 [88] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.03 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.74 (brs, 1H), 3.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H).
mass: 513, 515 (M+1)⁺.

25 実施例 89

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-モルホリン-4-イルブトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [89] (以下、化合物 [89] という)の合成

30 化合物 [85] とモルホリンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [89] を淡黄色固体として得た。

化合物 [89] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 3.90 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 6H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H).

mass : 555, 557 (M+1)⁺.

実施例 90

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [90] (以下、化合物 [90] という)の合成

化合物 [85] と N-メチルピペラジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [90] を淡黄色固体として得た。

10 化合物 [90] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.74 (brs, 1H), 3.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.61-2.40 (m, 10H), 2.30 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.73-1.60 (m, 2H).

mass : 568, 570 (M+1)⁺.

20 実施例 91

t-ブチル 4-{4-[(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チエニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)オキシ]ブチル}ピペラジン-1-カルボキシレート [91] (以下、化合物 [91] という)の合成

25 化合物 [85] と 1-t-ブトキシカルボニルピペラジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [91] を淡黄色固体として得た。

化合物 [91] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.85-7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.30 (m, 5H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.91-5.85 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.46 (s, 9H).

mass : 654, 656 (M+1)⁺.

35 実施例 92

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [92] (以下、化合物 [92] という)の合成

化合物[91]から実施例68-(3)の方法に準じて目的化合物[92]を淡黄色固体として得た。
化合物[92]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.74 (brs, 1H), 3.90 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.73-1.60 (m, 2H).

mass: 554, 556 ($M+1$)⁺.

実施例93

3-[(1R) -1-(2-ブロモフェニル) エトキシ] -5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [93] (以下、化合物[93]という)の合成

化合物[66-4]と(S)-2-ブロモ- α -メチルベンジルアルコールから実施例66-(5)~(6)の方法に準じて目的化合物[93]を無色固体として得た。

化合物[93]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=7.6, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.84 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.68 (brs, 1H), 4.02-4.00 (m, 4H), 2.17 (brs, 1H), 1.76 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 502, 504 ($M+1$)⁺.

実施例94

5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -3-[1-(2-ニトロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [94] (以下、化合物[94]という)の合成

化合物[66-4]と化合物[5-1]から実施例66-(5)~(6)の方法に準じて目的化合物[94]を無色固体として得た。

化合物[94]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=7.6, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.08 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H).

H), 6.73 (s, 1H), 6.24 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.05-4.00 (m, 4H), 2.14 (br s, 1H), 1.84 (d, J=6.4 Hz, 3H).
mass: 469 (M+1)⁺.

5 実施例 95

3-[(1R)-1-(2-シアノフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[95] (以下、化合物[95]という)の合成

- 10 化合物[93]から実施例46の方法に準じて目的化合物[95]を無色固体として得た。
化合物[95]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.88-5.82 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 4H), 2.40 (br s, 1H), 1.86 (d, J=6.4 Hz, 3H).
mass: 449 (M+1)⁺.

20 実施例 96

5-(6-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-ニトロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド[96] (以下、化合物[96]という)の合成

- 25 化合物[94]と(S)-3-ヒドロキシピペリジンから実施例50の方法に準じて目的化合物[96]を淡黄色固体として得た。

化合物[96]のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=7.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.05 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.25 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.86 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.80-2.42 (m, 4H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.83-1.50 (m, 4H).
35 mass: 552 (M+1)⁺.

実施例 97

3-[(1R)-1-(2-シアノフェニル)エトキシ]-5-(6-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]エトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン

－２－カルボキシアミド〔９７〕（以下、化合物〔９７〕という）の合成

化合物〔９５〕と（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジンから実施例５０の方法に準じて目的化合物〔９７〕を淡黄色固体として得た。

５ 化合物〔９７〕のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.06 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.85 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.84 (brs, 1H), 4.12–4.02 (m, 2H), 3.90–3.83 (m, 1H), 2.86 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.76–2.44 (m, 4H), 1.86 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.85–1.50 (m, 4H).

mass: 532 ($\text{M}+1$)⁺.

15

実施例 9.8

３－〔１－（２－クロロフェニル）エトキシ〕－５－〔６－（ピペリジン－３－イルオキシ）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル〕チオフェン－２－カルボキシアミド〔９８〕（以下、化合物〔９８〕という）の合成

20

化合物〔６６－１〕と（Ｓ）－３－ヒドロキシ－１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジンから実施例 68－（２）～（３）の方法に準じて目的化合物〔９８〕の塩酸塩を淡黄色固体として得た。

化合物〔９８〕のスペクトルデータを以下に示す。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.41–8.38 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96–7.94 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.23 (m, 1H), 6.09 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.95–4.80 (m, 1H), 3.75–3.10 (m, 4H), 2.20–1.90 (m, 3H), 1.90–1.70 (m, 1H), 1.79 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

30 mass: 497, 499 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 9.9

35 ３－〔１－（２－クロロフェニル）エトキシ〕－５－〔６－〔（２－ヒドロキシエチル）アミノ〕イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル〕チオフェン－２－カルボキシアミド〔９９〕（以下、化合物〔９９〕という）の合成

（１） 化合物〔６６－１〕 1.0 g をイソプロピルアルコール 1 mL に溶解し、２－アミノエタノール 742 μL 、水酸化ナトリウム 327 mg、ヨウ化銅 19 mg を加え 90℃ にて一晩攪拌した。室温に戻し、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにて精製し、2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-1-エタノール[99-1] (以下、化合物[99-1]という) 1.0 gを茶褐色油状物質として得た。(文献: Org. Lett., 4(21) 3703 (2002))

5 (2) 化合物[99-1]をN,N-ジメチルホルムアミド20 mLに溶解し、イミダゾール1.95 g、t-ブチルジメチルシリルクロライド2.88 gを加え、室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-アミン[99-2] (以下、化合物[99-2]という) 0.65 gを淡褐色固体として得た。

15 (3) 化合物[99-2] 101 mgをクロロホルム5 mLに溶解し、ピリジン84 μ L、無水酢酸66 μ Lを加え、室温で一晩攪拌した。水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、N-(2-[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル)-N-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イルアセトアミド[99-3] (以下、化合物[99-3]という) 108 mgを淡褐色油状物質として得た。

20 (4) 化合物[99-3] 108 mgから実施例1-(1)~(3)の方法に準じて、5-6-[アセチル(2-[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル-3-ヒドロキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル[99-4] (以下、化合物[99-4]という) 56 mgを淡黄色アモルファスとして得た。

25 (5) 化合物[99-4] 56 mgと2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールから実施例20の方法に準じて目的化合物[99] 40 mgを淡黄色固体として得た。

化合物[99]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.80 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.88 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.92 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 1.75 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass: 457, 459 (M+1)⁺.

実施例100

35 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド[100] (以下、化合物[100]という)の合成

化合物[99] 19 mgをクロロホルム3 mL、メタノール1 mLに溶解し、ホルムアルデヒド(3

7%水溶液) 31 μ L、塩化亜鉛9mgとシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム8mgのメタノール溶液415 μ Lを加え室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[100] 13mgを淡黄色固体として得た。

化合物[100]のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J=8.0, 8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.86 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.39 (s, 1H),
 10 3.83 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.39 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.76 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
 mass: 471, 473 ($M+1$)⁺.

実施例101

- 15 5-(6-アミノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド[101] (以下、化合物[101]という)の合成

- (1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン2.0gから実施例66-(1)、同(3)、同(4)の順番
 20 にこれらの工程に準じて5-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸メチル[101-1] (以下、化合物[101-1]という)1.0gを淡黄色固体として得た。

- (2) 化合物[101-1]と(S)- α -(2-クロロフェニル)エチルアルコールから実施例1
 25 -(4)の方法に準じて5-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)オキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル[101-2] (以下、化合物[101-2]という)1.1gを淡黄色アモルファスとして得た。

- (3) 化合物[101-2] 33mgをトルエン2mLに溶解し、ベンゾフェノンイミン12.3 μ
 30 L、炭酸セシウム29mg、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン14mg、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム7mgを加え、80℃にて一晩撹拌した。水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、3-
 35 [1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジフェニルメチレン)アミノ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボン酸メチル[101-3] (以下、化合物[101-3]という)25mgを淡黄色アモルファスとして得た。

- (4) 化合物[101-3] 22mgを実施例10-(2)の方法に準じて3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジフェニルメチレン)アミノ]イミダゾ[1, 2-

a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミドとした後、4 N塩酸-ジオキサンに溶解し室温で1時間攪拌した。溶媒流去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [101] の13mgを無色固体として得た。

化合物 [101] のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.75 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.42 (ddd, $J=8.0$, 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 5.97 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.74 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
- 10 mass: 413, 415 ($M+1$)⁺.

実施例102

- 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-(6-ピペラジン-1-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [102] (以下、化合物 [102] という)の合成
- 15

- (1) 化合物 [101-2] 30mgをトルエン2mLに溶解し、1-*t*-ブトキシカルボニルピペラジン17mg、炭酸セシウム29mg、(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジ-*p*-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル16mg、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム7mgを加え、100°Cにて一晩攪拌した。水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、4-{3-[4-[1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-(メトキシカルボニル)-2-チエニル] イミダゾピリジン [1, 2-a] ピリジン-6-イル} ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチル [102-1] (以下、化合物 [102-1] という) 19mgを淡緑色油状物質として得た
- 20
- 25

- (2) 化合物 [102-1] 19mgから、実施例10-(2)の方法に準じて4-(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-2-チエニル} イミダゾピリジン [1, 2-a] ピリジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチル [102-2] (以下、化合物 [102-2] という) 8.1mgを淡黄色固体として得た。
- 30

- (3) 化合物 [102-2] 8.1mgから、実施例68-(3)の方法に準じて目的化合物 [102] の塩酸塩 5.4mgを淡黄色固体として得た。
- 35
- 化合物 [102] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.46 (brs, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.67 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 5.99 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 3.35-3.26 (m, 4H),

1. 72 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass: 482, 484 (M+1)⁺.

実施例 103

- 5 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[103] (以下、化合物[103]という)の合成

- 10 化合物[102] 4.6 mg から実施例 100 の方法に準じて目的化合物[103] 3.2 mg を淡青色固体として得た。

化合物[103]のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9, 6, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass: 496, 498 (M+1)⁺.

20 実施例 104

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[104] (以下、化合物[104]という)の合成

- 25 化合物[101]から実施例 100 の方法に準じて目的化合物[104] 7 mg を淡黄色固体として得た。

化合物[104]のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.09 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.86 (brs, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass: 441, 443 (M+1)⁺.

35 実施例 105

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[105] (以下、化合物[105]という)の合成

化合物 [101-2] と 3-ヒドロキシピペリジンから実施例 102-(1) ~ (2) の方法に準じて目的化合物 [105] を無色固体として得た。

化合物 [105] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.81-7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54
 5 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0
 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 3H), 7.13 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H),
 6.71 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 4.0
 5-3.95 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.
 05-1.97 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3
 10 H).
 mass : 497, 499 (M+1)⁺.

実施例 106

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(3-ヒドロキシピロリジン
 15 -1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [1
 06] (以下、化合物 [106] という)の合成

化合物 [101-2] と 3-ヒドロキシピロリジンから実施例 102-(1) ~ (2) の方法に準じて目的化合物 [106] を無色固体として得た。

20 化合物 [106] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m,
 2H), 7.43-7.20 (m, 4H), 6.89 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.
 68 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.65-4.6
 0 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.25-2.
 25 05 (m, 2H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).
 mass : 483, 485 (M+1)⁺.

実施例 107

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダ
 30 ズ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [107] (以下、化
 合物 [107] という)の合成

(1) 水素化リチウムアルミニウム 5.5 g のテトラヒドロフラン 150 mL 懸濁溶液に、氷冷化で
 6-アミノニコチン酸 5.0 g を加えて、50℃で一晩攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物を泡
 35 が出なくなるまで加え一晩攪拌した。不溶物をセライトろ過した後、クロロホルムでよく洗い、ろ液
 を減圧濃縮した。得られた (6-アミノ-3-ピリジニル) メタノール [107-1] (以下、化
 合物 [107-1] という)を精製せず次の反応に用いた。

(2) 化合物 [107-1] 3.0 g から実施例 66-(1) の方法に準じて、イミダゾ[1,2-

a] ピリジン-6-イルメタノール [107-2] (以下、化合物 [107-2] という)を得た。精製せず次の反応に用いた。

(3) 化合物 [107-2] から実施例 54-(2) の方法に準じて 6-([t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン [107-3] (以下、化合物 [107-3] という) 4.4 g 無色固体として得た。精製せず次の反応に用いた。

(4) 化合物 [107-3] から実施例 1-(1) ~ (3) の方法に準じて 5-[6-([t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-2-チオフェンカルボン酸メチル [107-4] (以下、化合物 [107-4] という)を淡黄色固体として得た。

(5) 化合物 [107-4] 500 mg と (S)- α -(2-クロロフェニル) エチルアルコール 180 μ L から実施例 20 の方法に準じて目的化合物 [107] 500 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

化合物 [107] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dt, $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (dt, $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.10 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.81 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass: 428, 430 ($M+1$)⁺.

実施例 108

3-[1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-(6-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [108] (以下、化合物 [108] という)の合成

(1) 化合物 [107-4] と 2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールから実施例 20 の方法に準じて 3-[1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [108-1] (以下、化合物 [108-1] という) 500 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

(2) 化合物 [108-1] 163 mg をジメチルスルホキシド 2 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.85 mL、三酸化硫黄ピリジン錯体 485 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [108] 150 mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [108] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=7.5, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=7.5, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dt, $J=1.5, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dt, $J=1.5, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (br, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.92 (br, 1H), 5.91 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass: 426, 428 ($M+1$)⁺.

実施例109

10 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[109] (以下、化合物[109]という)の合成

15 化合物[108]とピロリジンをクロロホルム、メタノールに溶解し、実施例100の方法に準じて、塩化亜鉛とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムのメタノール溶液を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[109]を無色固体として得た。

化合物[109]のスペクトルデータを以下に示す。

20 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.91 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 5.70 (br, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.77 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

25 mass: 481, 483 ($M+1$)⁺.

実施例110

30 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[110] (以下、化合物[110]という)の合成

化合物[108]とモルホリンから実施例109の方法に準じて目的化合物[110]を無色固体として得た。

化合物[110]のスペクトルデータを以下に示す。

35 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (br, 1H), 5.90 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.45 (dd, $J=18.5, 17.5\text{ Hz}$, 2H), 2.47-2.43 (m, 4H), 1.76 (d, $J=6.5$

H z, 3 H).

mass : 497, 499 (M+1) ⁺.

実施例 111

- 5 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ピペリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [111] (以下、化合物 [111] という)の合成

- 10 化合物 [108] とピペリジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [111] を無色固体として得た。

化合物 [111] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.15-5.90 (m, 1H), 5.86 (br, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.70-2.30 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.79 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H).
- 15

mass : 495, 497 (M+1) ⁺.

20 実施例 112

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジエチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [112] (以下、化合物 [112] という)の合成

- 25 化合物 [108] とジエチルアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [112] を無色固体として得た。

化合物 [112] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.77 (br, 1H), 3.52 (dd, J=18, 5, 14.0 Hz, 2H), 2.53 (q, J=7.0 Hz, 4H), 1.76 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.0 Hz, 6H).
- 30

mass : 483, 485 (M+1) ⁺.

35

実施例 113

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [113] (以下、化合物 [113] という)の合成

化合物 [108] と N-メチルピペラジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [113] を無色固体として得た。

化合物 [113] のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.36–7.26 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.93 (br, 1H), 5.92 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=21.0, 13.5\text{ Hz}$, 2H), 2.85–2.55 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).
- 10 mass: 510, 512 ($M+1$)⁺.

実施例 114

- 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [114] (以下、化合物 [114] という)の合成
- 15

化合物 [108] とジメチルアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [114] を無色固体として得た。

化合物 [114] のスペクトルデータを以下に示す。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.36 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.41 (dt, $J=1.5, 8.0$, 1H), 7.35 (dt, $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.12 (q, $J=6.5$, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.68 (dd, $J=23.0, 12.5\text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.81 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).
- 25 mass: 455, 457 ($M+1$)⁺.

実施例 115

- 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(メチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [115] (以下、化合物 [115] という)の合成
- 30

化合物 [108] と N-メチルアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [115] を無色固体として得た。

- 35 化合物 [115] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.25 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 5.89 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.

7.8 (br, 1H), 1.75 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

mass : 441, 443 ($M+1$)⁺.

実施例 116

- 5 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [116] (以下、化合物 [116] という)の合成

- 10 化合物 [108] と (R)-3-ヒドロキシピペリジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [116] を無色固体として得た。

化合物 [116] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.80 (br, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 4H), 1.76 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

mass : 511, 513 ($M+1$)⁺.

20 実施例 117

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [117] (以下、化合物 [117] という)の合成

- 25 化合物 [108] と (S)-3-ヒドロキシピロリジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [117] を無色固体として得た。

化合物 [117] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.92-5.87 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.75 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

- 35 mass : 497, 499 ($M+1$)⁺.

実施例 118

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [118] (以下、化合物 [118] という)の合成

アミド [118] (以下、化合物 [118] という)の合成

化合物 [108] と (R) - 3 - ヒドロキシピロリジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [118] を無色固体として得た。

5 化合物 [118] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.29 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.92-5.87 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.75 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass : 497, 499 ($\text{M}+1$)⁺.

15 実施例 119

3 - [(1R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 5 - [6 - (ピペラジン-1-イルメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [119] (以下、化合物 [119] という)の合成

20 (1) 化合物 [107] から実施例 108 - (2) の方法に準じて、3 - [(1R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 5 - (6-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [119-1] (以下、化合物 [119-1] という)を淡黄色固体として得た。

25 (2) 化合物 [119-1] とピペラジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [119] を無色固体として得た。

化合物 [119] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.31 (br, 1H), 5.90 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J=19, 5, 13.0\text{ Hz}$, 2H), 2.90-2.87 (m, 4H), 2.42 (br, 4H), 1.96 (br, 1H), 1.76 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass : 496, 498 ($\text{M}+1$)⁺.

35

実施例 120

3 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 5 - { 6 - [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル } チオフェン-2-カルボキシアミド [120] (以下、化合物 [120] という)の合成

化合物[108]と4-ヒドロキシピペリジンから実施例109の方法に準じて目的化合物[120]を無色固体として得た。

化合物[120]のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (br, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.76 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.63-1.52 (m, 2H).
- 10 mass: 511, 513 ($M+1$)⁺.

実施例121

- 15 5-[6-(アミノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド[121] (以下、化合物[121]という)の合成

- 20 (1) 化合物[107] 20mgをクロロホルム0.5mLに溶解し、トリエチルアミン20 μL 、塩化メタンスルホン11 μL を加えた。室温で1時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた化合物[3-(5-(アミノカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メチルメタンスルホネート[121-1] (以下、化合物[121-1]という)は精製せず次の反応に用いた。

- 25 (2) 化合物[121-1]をN,N-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、ヨウ化ナトリウム8mg、アジ化ナトリウム17mgを加え、室温で一時間攪拌した。水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、5-[6-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-2-チオフェンカルボキシアミド[121-2] (以下、化合物[121-2]という) 12.3mgを淡黄色固体として得た。
- 30

- 35 (3) 化合物[121-2] 12.3mgをクロロホルム0.5mL、メタノール0.5mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒30mgを加え、水素雰囲気下、1気圧室温にて一晚攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[121] 3.7mgを無色固体として得た。

化合物[121]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.07

(s, 1H), 6.12 (q, J=6.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.82 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.31 (br, 2H).

mass: 427, 429 (M+1)⁺.

5 実施例122

t-ブチル { (3S) - 1 - [(3 - { 5 - (アミノカルボニル) - 4 - [(1R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 2-チエニル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) メチル] ピロリジン-3-イル } カルバメート [122] (以下、化合物 [122] という) の合成

- 10 化合物 [119-1] と (3R) - (+) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンから実施例109の方法に準じて目的化合物 [122] を無色固体として得た。

化合物 [122] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H),
 15 7.35-7.27 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.06 (br, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.25-3.98 (m, 1H), 3.56 (d, J=21.0, 13.0 Hz, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

- 20 mass: 596, 598 (M+1)⁺.

実施例123

t-ブチル { (3R) - 1 - [(3 - { 5 - (アミノカルボニル) - 4 - [(1R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 2-チエニル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) メチル]
 25 ピロリジン-3-イル } カルバメート [123] (以下、化合物 [123] という) の合成

化合物 [119-1] と (3S) - (-) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンから実施例109の方法に準じて目的化合物 [123] を無色固体として得た。

化合物 [123] のスペクトルデータを以下に示す。

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.25-3.98 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.57-2.42 (m,
 35 1H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

mass: 596, 598 (M+1)⁺.

実施例124

5- (6- { [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [124] (以下、化合物 [124] という)の合成

- 5 化合物 [122] から実施例 68-(3) の方法に準じて目的化合物 [124] を無色固体として得た。

化合物 [124] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 5.90 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.95 (br, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.66-1.55 (m, 1H).
- 15 mass: 496, 498 (M+1)⁺.

実施例 125

- 5- (6- { [(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [125] (以下、化合物 [125] という)の合成
- 20

化合物 [123] から実施例 68-(3) の方法に準じて目的化合物 [125] を無色固体として得た。

化合物 [125] のスペクトルデータを以下に示す。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.83 (br, 1H), 3.59 (dd, J=26.0, 13.0 Hz, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.81 (br, 3H), 1.76 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.62-1.57 (m, 1H).
- 30 mass: 496, 498 (M+1)⁺.

実施例 126

- 35 5- (6- { [(2-アミノエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [126] (以下、化合物 [126] という)の合成

化合物 [119-1] とエチレンジアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [126] の

トリフルオロ酢酸塩を無色固体として得た。

化合物 [126] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 2H); 7.59 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H),
 5 7.38–7.30 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.08 (q, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H),
 4.38 (dd, $J=23.0, 15.5\text{ Hz}$, 2H), 3.40–3.25 (m, 4H), 1.79 (d,
 $J=6.0\text{ Hz}$, 3H).

mass: 470, 472 ($M+1$)⁺.

10 実施例 127

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [127] (以下、化合物 [127] という)の合成

15 化合物 [119-1] と N, N-ジメチルエチレンジアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [127] を無色固体として得た。

化合物 [127] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34–7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q,
 20 $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (br, 1H), 3.80 (dd, $J=15.0, 13.5\text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.90–1.76 (m, 1H), 1.77 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass: 498, 500 ($M+1$)⁺.

25

実施例 128

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(4-ホルミルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [128] (以下、化合物 [128] という)の合成

30

化合物 [119-1] と 1-ピペラジンカルボキシアルデヒドから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [128] を無色固体として得た。

化合物 [128] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H),
 35 7.64 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35–7.23 (m, 4H), 6.74 (s, 1H),
 5.90 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 5.73 (br, 1H), 3.59–3.57 (m, 2H),
 3.51 (dd, $J=16.5, 13.5\text{ Hz}$, 2H), 3.39 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 2.48–2.44 (m, 4H), 1.77 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

mass : 524, 526 (M+1)⁺.

実施例 129

5 5- {6- [(4-アセチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
-イル} -3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシア
ミド [129] (以下、化合物 [129] という)の合成

化合物 [119-1] と 1-アセチルピペラジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [129] を無色固体として得た。

10 化合物 [129] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 5.90 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 4H), 2.45-2.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).

mass : 538, 540 (M+1)⁺.

実施例 130

20 3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5- (6- { [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [130] (以下、化合物 [130] という)の合成

25 化合物 [119-1] と N-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [130] を無色固体として得た。

化合物 [130] のスペクトルデータを以下に示す。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.90 (br, 1H), 3.64 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.49 (dd, J=18.0, 13.5 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 6H), 2.60 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).

mass : 540, 542 (M+1)⁺.

35 実施例 131

3- [(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5- (6- { [[2- (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [131] (以下、化合物 [131] という)の合成

化合物 [119-1] と N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンから実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [131] を無色固体として得た。

化合物 [131] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.86 (br, 1H), 3.49 (dd, J=18.0, 13.5 Hz, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.25 (s, 9H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).

mass: 512, 514 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 132

5-(6-{[(3R)-3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド [132] (以下、化合物 [132] という)の合成

化合物 [125] 8mg をクロロホルム 0.3mL に溶解し、トリエチルアミン 9 μ L、アセチルクロライド 5 μ L を加え、室温で 30 分撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [132] 2.4mg を無色固体として得た。化合物 [132] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.88 (br, 1H), 5.75 (br, 1H), 3.59 (dd, J=18.0, 13.5 Hz, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).

mass: 538, 540 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 133

メチル { (3R)-1-[(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チエニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}カルバメート [133] (以下、化合物 [133] という)の合成

化合物 [125] とメチルクロロホルメートから実施例 132 の方法に準じて目的化合物 [133] を得た。

化合物 [133] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (d, J=

9. 5 Hz, 1H), 7. 48 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 34-7. 24 (m, 4H), 6. 73 (s, 1H), 5. 91 (q, J=6. 5 Hz, 1H), 5. 86 (br, 1H), 4. 98 (br, 1H), 3. 64 (s, 3H), 3. 57 (dd, J=18. 0, 13. 5 Hz, 2H), 2. 86-2. 76 (m, 1H), 2. 65-2. 53 (m, 2H), 2. 39-2. 25 (m, 2H), 1. 77 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 1. 70-1. 58 (m, 2H).

mass : 554, 556 (M+1)⁺.

実施例134

- 10 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(3-オキソピペラジーン-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [134] (以下、化合物 [134] という)の合成

- 15 化合物 [107] とピペラジーン-2-オンから実施例50の方法に準じて目的化合物 [134] を無色固体として得た。

化合物 [134] のスペクトルデータを以下に示す。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 25 (s, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 64 (d, J=9. 5 Hz, 1H), 7. 49 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 35-7. 27 (m, 4H), 6. 75 (s, 1H), 6. 30 (s, 1H), 6. 18 (s, 1H), 5. 91 (q, J=6. 5 Hz, 1H), 3. 56 (s, 2H), 3. 38 (m, 2H), 3. 19 (s, 2H), 2. 67 (t, J=5. 5 Hz, 2H), 1. 77 (d, J=6. 5 Hz, 3H).

mass : 510, 512 (M+1)⁺.

25 実施例135

メチル {4-[(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チエニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル}アセテート [135] (以下、化合物 [135] という)の合成

- 30 化合物 [119] 10mg をクロロホルム1mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン10μL、メチルブROMアセテート6μLを加え、室温で一晩攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [135] 2. 4mg を無色固体として得た。

- 35 化合物 [135] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 16 (s, 1H), 7. 72 (s, 1H), 7. 61 (d, J=9. 5 Hz, 1H), 7. 49 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 43 (dd, J=7. 5, 1. 5 Hz, 1H), 7. 35-7. 26 (m, 4H), 6. 73 (s, 1H), 5. 92 (br, 1H), 5. 91 (q, J=6. 5 Hz, 1H), 3. 73 (s, 3H), 3. 48 (dd, J=23.

0, 13.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.62 (br, 4H), 2.55 (br, 4H),
1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).
mass: 568, 570 (M+1)⁺.

5 実施例 136

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5-(6-{ [(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [136] (以下、化合物 [136] という) の合成

- 10 化合物 [107] と (3R)-(+)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [136] を無色固体として得た。

化合物 [136] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.20 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.81 (br, 1H), 3.57 (dd, J=53.0, 13.0 Hz, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).
15
20 mass: 524, 526 (M+1)⁺.

実施例 137

- 5-[6-(アゼチジン-1-イルメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [137] (以下、
25 化合物 [137] という) の合成

化合物 [107] とアゼチジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [137] を無色固体として得た。

化合物 [137] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.87 (br, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.23 (t, J=6.5 Hz, 4H), 2.12 (quin, J=6.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H).
30
35 mass: 467, 469 (M+1)⁺.

実施例 138

3-[1-(2-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエトキシ] -5-[6-(ヒドロキシメチル)

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[138] (以下、化合物[138]という)の合成

化合物[107-4]と化合物[54-2]から実施例20の方法に準じて目的化合物[138]を無色固体として得た。

化合物[138]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.63 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=2.0, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=1.9, 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 5.83 (q, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 5.59 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 5.41 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H).

mass: 444, 446 ($M+1$) $^+$.

15 実施例139

3-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[139] (以下、化合物[139]という)の合成

20 化合物[107-4]と(S)-2-ブロモ- α -メチルベンジルアルコールから実施例20の方法に準じて目的化合物[139]を無色固体として得た。

化合物[139]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.45 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=1.5, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.93 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.42 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 1.70 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).

mass: 472, 474 ($M+1$) $^+$.

30 実施例140

3-[(1R)-1-(2-シアノフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[140] (以下、化合物[140]という)の合成

35 化合物[139]から実施例46の方法に準じて目的化合物[140]を無色固体として得た。

化合物[140]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.39 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.97 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.41 (t, $J=5.4\text{ Hz}$,

1 H), 4. 5 6 (d, J=5. 4 H z, 2 H), 1. 8 0 (d, J=6. 3 H z, 3 H).

m a s s : 4 1 9 (M+1) ⁺.

実施例 1 4 1

- 5 5 - [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - [1 - (2 - ニトロフェニル) エトキシ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド [1 4 1] (以下、化合物 [1 4 1] という)の合成

- 10 化合物 [1 0 7 - 4] と化合物 [5 - 1] から実施例 2 0 の方法に準じて目的化合物 [1 4 1] を無色固体として得た。

化合物 [1 4 1] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8. 3 2 (s, 1 H), 8. 0 1 (dd, J=1. 5, 8. 3 H z, 1 H), 7. 8 6 (dd, J=1. 5, 7. 8 H z, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 7 9 (t, J=7. 8 H z, 1 H), 7. 7 4 (b r s, 1 H), 7. 6 4 (d, J=9. 2 H z, 1 H), 7. 5 8 (m, 1 H), 7. 3 3 (dd, J=1. 5, 9. 2 H z, 1 H), 7. 1 9 (s, 1 H), 7. 0 8 (b r s, 1 H), 6. 1 5 (q, J=6. 3 H z, 1 H), 5. 3 9 (t, J=5. 4 H z, 1 H), 4. 5 4 (d, J=5. 4 H z, 2 H), 1. 8 0 (d, J=6. 3 H z, 3 H).

m a s s : 4 3 9 (M+1) ⁺.

20 実施例 1 4 2

3 - { 5 - (アミノカルボニル) - 4 - [(1 R) - 1 - (2-クロロフェニル) エトキシ] - 2 - チエニル } イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 [1 4 2] (以下、化合物 [1 4 2] という)の合成

- 25 化合物 [1 1 9 - 1] 1 0 m g および 2 - メチル - 2 - ブテン 1 2 μ L とリン酸二水素ナトリウム 9 m g を水 0. 1 m L、t-ブタノール 0. 4 m L に溶解し、亜塩素酸ナトリウム 3 m g を加え、室温で 1 時間攪拌した。水を加えクロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [1 4 2] 4 m g を無色固体として得た。

- 30 化合物 [1 4 2] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 9. 0 4 (s, 1 H), 7. 9 0 (d, J=9. 0 H z, 1 H), 7. 8 3 (s, 1 H), 7. 6 6 (d, J=9. 0 H z, 1 H), 7. 6 0 (d, J=8. 0 H z, 1 H), 7. 4 5 (d, J=8. 0 H z, 1 H), 7. 3 8 - 7. 2 8 (m, 2 H), 7. 1 1 (s, 1 H), 6. 0 8 (q, J=6. 0 H z, 1 H), 1. 7 9 (d, J=6. 0 H z, 3 H).

- 35 m a s s : 4 4 2, 4 4 4 (M+1) ⁺.

実施例 1 4 3

3 - [5 - (アミノカルボニル) - 4 - { [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸メチル [1 4 3] (以下、化合物 [1

43] という)の合成

(1) 2-アミノピリジンカルボン酸メチルエステル1. 26 gから実施例66-(1)の方法に準じてイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸メチル [143-1] (以下、化合物 [143-1] という)2. 08 gを無色固体として得た。

(2) 化合物 [143-1] から実施例1-(1)~(2)の方法に準じて3-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロピニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸メチル [143-2] (以下、化合物 [143-2] という)を淡黄色固体として得た。

(3) チオ酢酸カリウム1. 14 gとブromo酢酸 t-ブチル1. 95 gをN, N-ジメチルホルムアミド10 mLに溶解し、室温で3時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、t-ブチル 2-(アセチルチオ) アセテート [143-3] (以下、化合物 [143-3] という)2. 16 gを淡黄色油状物質として得た。精製することなく次の反応に用いた。

(4) 化合物 [143-3] 408 mgをメタノール10 mLに溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液2. 4 mLを加え、室温で30分攪拌した。1 N塩酸で中和し、溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、t-ブチル 2-メルカプトアセテート [143-4] (以下、化合物 [143-4] という)200 mgを淡黄色油状物質として得た。精製することなく次の反応に用いた。

(5) 化合物 [143-2] と化合物 [143-4] から実施例1-(3)の方法に準じて3-[5-(t-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸メチル [143-5] (以下、化合物 [143-5] という)を淡黄色固体として得た。

(6) 化合物 [143-5] 104 mgをN, N-ジメチルホルムアミド3 mLに溶解し、2-トリフルオロメチルベンジルプロマイド73 mg、炭酸カリウム76 mgを加え室温で5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-[5-(t-ブトキシカルボニル)-4-[(2-トリフルオロメチルベンジル) オキシ]-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸メチル [143-6] (以下、化合物 [143-6] という)131 mgを淡黄色油状物質として得た。

(7) 化合物 [143-6] 30 mgをクロロホルム3 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸2 mLを加え3時間攪拌し、LC-MSにて目的化合物のモノカルボン酸体を確認し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、塩化アンモニウム500 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール300 mg、トリエチルアミン2 mL、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エ

チルカルボジイミド 300 mg を加え、室温にて一晩撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [143] 15 mg を無色油状物質として得た。

5 化合物 [143] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.77 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

10 mass: 476 ($M+1$)⁺.

実施例 144

3-(5-(アミノカルボニル)-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-チエニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボン酸 [144] (以下、化合物 [144] という)の合成

20 化合物 [143] 14 mg をテトラヒドロフラン 1 mL、メタノール 1 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応終了後、1 N 塩酸で中和し減圧濃縮した。得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [144] のトリフルオロ酢酸塩 1.7 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [144] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.86 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.90–7.86 (m, 2H), 7.85–7.78 (m, 2H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 5.60 (s, 2H).

25 mass: 462 ($M+1$)⁺.

実施例 145

3-(5-(アミノカルボニル)-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-2-チエニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)イミダ[1, 2-a]ピリジン-7-カルボキシアミド [145] (以下、化合物 [145] という)の合成

化合物 [144] と N-(2-アミノエチル)モルホリンから実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [145] のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として得た。

化合物 [145] のスペクトルデータを以下に示す。

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.91 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86–7.72 (m, 4H), 7.68–7.60 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.20–4.00 (m, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.42–3.35 (m, 4H).

mass: 534 ($M+1$)⁺.

実施例 146

3- (5- (アミノカルボニル) -4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} -2-
 チエニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシアミド [146] (以下、化合物 [1
 5 46] という)の合成

化合物 [145] から実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [146] のトリフルオロ酢酸塩を無色固
 体として得た。

化合物 [146] のスペクトルデータを以下に示す。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.91 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.
 34 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.68-7.64 (m,
 2H), 5.65 (s, 2H).
 mass: 461 ($\text{M}+1$)⁺.

15 実施例 147

5- (7-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [1- (2-クロロフェニル)
 エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [147] (以下、化合物 [147] という)の合成

(1) 化合物 [143-5] と 2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールから実施例 1- (4) の
 20 方法に準じて、3- [5- (t-ブトキシカルボニル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキ
 シ] -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸メチル目的化合物 [147
 -1] (以下、化合物 [147-1] という)を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [147-1] から実施例 143- (7) の方法に準じて 3- [5- (アミノカルボニ
 25 ル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-7-カルボン酸メチル [147-2] (以下、化合物 [147-2] という)を淡黄色固体とし
 て得た。

(3) 化合物 [147-2] から実施例 144 の方法に準じて 3- [5- (アミノカルボニル) -4
 30 - [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7
 -カルボン酸 [147-3] (以下、化合物 [147-3] という)を無色固体として得た。

(4) 化合物 [147-3] 66mg を 1, 4-ジオキサン 3mL、t-ブタノール 2mL に溶解し、
 トリエチルアミン 45 μL 、ジフェニルホスホリルアジド 10 μL を加え、100°C で 2 時間攪拌し
 35 た。水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾
 燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製
 し、目的化合物 [147] 24mg を無色固体として得た。

化合物 [147] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.

4.6 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.21 (br s, 1H), 6.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.88 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 1.75 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

5 mass: 413, 415 ($M+1$)⁺.

実施例 148

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[7-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [148] (以下、化合物 [148] という)の合成

化合物 [147-3] をテトラヒドロフランに溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.0M テトラヒドロフラン溶液) をゆっくりと滴下した。室温で2時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。15 不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し目的化合物 [148] のトリフルオロ酢酸塩を淡黄色固体として得た。

化合物 [148] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 8.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.48-7.21 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.12 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.84 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

mass: 428, 430 ($M+1$)⁺.

実施例 149

25 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[7-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [149] (以下、化合物 [149] という)の合成

化合物 [148] とモルホリンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [149] のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として得た。

化合物 [149] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 8.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.12 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 4H), 1.84 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

mass: 497, 499 ($M+1$)⁺.

実施例 150

5- (2-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [150] (以下、化合物 [150] という) の合成

1) 2-アミノピリジン 7.5 g をテトラヒドロフラン 180 mL に溶かし、これに室温にてプロモ
 5 ピルビン酸エチル 11.2 mL を加えた。反応液を 90°C に加熱し、終夜過熱還流した。反応液を室
 温に冷却し、得られた固体をろ取し、固体をテトラヒドロフランで洗浄した。得られた固体をエタノールから結晶化し、得られた結晶をろ取、減圧下乾燥し、更にろ液を濃縮後、エタノールから結晶化
 をすることで、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル [150-1] (以下、化
 合物 [150-1] という) 5.6 g を得た。

(2) 化合物 [150-1] から実施例 1-(1)(2) の方法に準じて 3- (3-t-ブトキシ-
 3-オキソプロピ-1-イン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル
 を得た。得られた化合物及び化合物 [143-4] から実施例 1-(3) の方法に準じて 3- [5-
 (t-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
 15 2-カルボン酸エチルを得た。引き続き、得られた化合物及び 2-クロロ- α -メチルベンジルアル
 コールから実施例 1-(4) の方法に準じて 3- [5- (t-ブトキシカルボニル) -4- [1- (2-
 クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸
 エチル [150-2] (以下、化合物 [150-2] という) を得た。

(3) 化合物 [150-2] をメタノールに溶かし、これに 1N の水酸化ナトリウム水溶液を加え、
 室温で終夜攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に 1N の塩酸を加え、減圧下濃縮した。
 得られた残渣にエタノールを加え、生じた不要物をろ別し、ろ液を濃縮し 3- [5- (t-ブトキシ
 カルボニル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-
 a] ピリジン-2-カルボン酸 [150-3] (以下、化合物 [150-3] という) を得た。

(4) 化合物 [150-3] から実施例 147-(4) の方法に準じて 5- [2- [(t-ブトキシ
 カルボニル) アミノ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -3- (1-2-クロロフェニ
 ルエトキシ) -2-チオフェンカルボン酸 t-ブチル [150-4] (以下、化合物 [150-4]
 という) を得た。

(5) 化合物 [150-4] から実施例 10-(2) の方法に準じて目的化合物 [150] を無色固
 体として得た。

化合物 [150] のスペクトルデータを以下に示す

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=2.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.0\text{ Hz}$, 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.77 (dt, $J=1.0$, 6.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H).

mass: 413, 415 ($M+1$)⁺.

実施例 151

3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -5- [2- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [151] (以下、化合物 [151] という)の合成

(1) 化合物 [150-3] 214 mg を窒素雰囲気下無水テトラヒドロフラン 10 mL に溶かし、これにカルボニルジイミダゾール 348 mg を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を 0℃ に冷却し、これに水素化ホウ素ナトリウム 33 mg の水溶液を加え、室温にて 7 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -5- [2- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チオフェンカルボン酸 t-ブチル [151-1] (以下、化合物 [151-1] という) 147 mg を得た。

(2) 化合物 [151-1] 43 mg をクロロホルム 5 mL に溶かし、室温にて二酸化マンガン 125 mg を加え、1 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -5- (2-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -2-チオフェンカルボン酸 t-ブチル [151-2] (以下、化合物 [151-2] という) 37 mg を得た。

(3) 化合物 [151-2] 37 mg を塩化メチレン 2 mL に溶解し、0℃ にて (ジエチルアミノ) サルファトリフロライド (DAST) 30 μ L を加え、1 時間撹拌した。反応液にメタノールを加え、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -5- (2- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -2-チオフェンカルボン酸 t-ブチル [151-3] (以下、化合物 [151-3] という) 20 mg を得た。

(4) 化合物 [151-3] 20 mg から、実施例 10- (2) の方法に準じて目的化合物 [151] 15 mg を無色固体として得た。

化合物 [151] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H), 6.87 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (t, $J=54.0\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 448, 450 ($\text{M}+1$) $^+$.

実施例 152

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[152](以下、化合物[152]という)の合成

5 (1) 化合物[143-4]を窒素雰囲気下脱水メタノールに溶解し、氷冷下にてナトリウムメトキシド4.32gを加え、室温にて5分間攪拌した。得られた反応液にアセチレンジカルボン酸ジメチル13.6gの無水メタノール50mL溶液を加え、室温で20分攪拌した。反応液を0℃に冷却し、酢酸4.58mLを加え、反応液を減圧下留去した。得られた残渣を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得
10 られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、2-(t-ブチル) 5-メチル 3-ヒドロキシ-2, 5-チオフェンジカルボン酸[152-1](以下、化合物[152-1]という)12.3gを得た。

(2) 化合物[152-1]5.0gを窒素雰囲気下無水テトラヒドロフランに溶解し、これに(S)- α -(2-クロロフェニル)エチルアルコール4.5gを加え、0℃に冷却した。これにトリブチル
15 フォスフィン6.68mL, ジイソプロピルアゾジカルボン酸8.60mLを加え、室温に昇温した。反応液を室温にて2時間攪拌後、反応液を氷冷下飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(t-ブチル) 5-メチル 3-[(1
20 R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-2, 5-チオフェンジカルボン酸[152-2](以下、化合物[152-2]という)7.6gを得た。

(3) 化合物[152-2]7.6gをメタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒(4:1)125mLに溶解し、これに氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液25mL加え、室温にて終夜攪拌した。
25 反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を0℃に冷却し、これに1N塩酸を加え、酸性にした。得られた水溶液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去し、5-(t-ブトキシカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-2-チオフェンカルボン酸[152-3](以下、化合物[152-3]という)6.8gを得た。

(4) 化合物[152-3]6.8gを窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン40mLに溶解し、これに氷冷下にて1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(62mL)を加え、室温に昇温し、同温度で二日間攪拌した。反応液にメタノールを氷冷下で加えた後、溶媒を減圧
30 下除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム
35 で乾燥した。溶媒を減圧下除去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、t-ブチル 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-チオフェンカルボン酸t-ブチル[152-4](以下、化合物[152-4]という)6.1gを得た。

(5) 化合物 [152-4] 6.1 g をクロロホルム 100 mL に溶解し、室温にて二酸化マンガン 14.4 g を加え、一時間攪拌した。これに更に二酸化マンガン 7.2 g を加え、30 分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、十分にクロロホルムで洗浄し、ろ液を減圧下除去し、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-5-ホルミル-2-チオフエンカルボン酸 t-ブチル [152-5] (以下、化合物 [152-5] という) 6.1 g を得た。得られた化合物は更に精製することなく、次の反応に用いた。

(6) メトキシメチルトリフェニルフォスホニウムクロリド 6.1 g を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン 70 mL に加え、これに氷冷下で 1.5 M リチウムジイソプロピルアミドのシクロヘキサン溶液 10.9 mL を加え、同温度で 1 時間半攪拌した。これに化合物 [152-5] 3.0 g のテトラヒドロフラン溶液 15 mL を加え、室温に昇温した。室温にて終夜攪拌後、反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-5-[(E)-2-メトキシエチニル]-2-チオフエンカルボン酸 t-ブチル [152-6 E] (以下、化合物 [152-6 E] という)、1.5 g、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-5-[(Z)-2-メトキシエチニル]-2-チオフエンカルボン酸 t-ブチル [152-6 Z] (以下、化合物 [152-6 Z] という) 738 mg を得た。

(7) 化合物 [152-6 E] 30 mg をジオキサンと水の混合溶媒 (3:1) 2 mL に溶解し、氷冷下 N-ブromoコハク酸イミド 14 mg を加え、同温度で 30 分攪拌した。これに、3-メチル-2-アミノピリジン 12 mg を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。反応液を 50℃ に加熱し、更に終夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル]オキシ-5-(8-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸 t-ブチル [152-7] (以下、化合物 [152-7] という) 11 mg を得た。

(8) 化合物 [152-7] 11 mg をエタノール 2 mL に溶解し、これに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、80℃ で終夜攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、これに 1 N 塩酸 1 mL を加え、減圧下溶媒を濃縮、乾固させた。これに N,N-ジメチルホルムアミド 2 mL を加え、得られた溶液に塩化アンモニウム 12 mg、トリエチルアミン 63 μ L、ヒドロキベンゾトリアゾール 35 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 44 mg を室温に加え、同温度にて 5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [152] 7.0 mg を無色固体として得た。

化合物 [152] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.

4.7 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H),
 7.32–7.25 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H),
 6.78 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (q, $J=6.4$ Hz, 1H),
 5.70 (br s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.77 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

5 mass : 412, 414 ($M+1$)⁺.

実施例 153

3- {5- (アミノカルボニル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル}
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸メチル [153] (以下、化合物 [153] とい
 10 う)の合成

(1) 6-アミノ-2-ピリジンカルボン酸メチルエステルから実施例 143-(1)～(5)の方
 法に準じて 3- [5- (t-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-2-チエニル] イミダゾ [1,
 2-a] ピリジン-5-カルボン酸メチル [153-1] (以下、化合物 [153-1] という)を得
 15 た。

(2) 化合物 [153-1] と 2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールから実施例 1-(4)の
 方法に準じて 3- {5- (t-ブトキシカルボニル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ]
 -2-チエニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸メチル [153-2] (以下、
 20 化合物 [153-2] という)を得た。

(3) 化合物 [153-2] から実施例 143-(7)の方法に準じて目的化合物 [153] を無色
 固体として得た。

化合物 [153] のスペクトルデータを以下に示す。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.80 (dd, $J=1.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (s,
 1H), 7.46 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz,
 1H), 7.34 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 3H),
 6.52 (s, 1H), 5.81 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.74 (d,
 $J=6.4$ Hz, 3H).

30 mass : 456, 458 ($M+1$)⁺.

実施例 154

3- {5- (アミノカルボニル) -4- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -2-チエニル}
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸 [154] (以下、化合物 [154] という)の合
 35 成

化合物 [153] から実施例 144の方法に準じて目的化合物 [154] のトリフルオロ酢酸塩を無
 色固体として得た。

化合物 [154] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 8.14 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=1.6, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=1.2, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.42–7.30 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.93 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.79 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 442, 444 ($M+1$)⁺.

実施例 155

5- (5-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [155] (以下、化合物 [155] という) の合成

化合物 [154] から実施例 147-(4) の方法に準じて目的化合物 [155] 淡黄色油状物質として得た。

化合物 [155] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7.55 (s, 1H), 7.51–7.39 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 3H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.97 (dd, $J=2.0, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.75 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 413, 415 ($M+1$)⁺.

実施例 156

3- [1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -5- [5- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [156] (以下、化合物 [156] という) の合成

化合物 [154] から実施例 148 の方法に準じて目的化合物 [156] 淡黄色油状物質として得た。化合物 [156] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7.62 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.35–7.26 (m, 5H), 6.93 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.84 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.32 (d, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 428, 430 ($M+1$)⁺.

実施例 157

2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 [157] (以下、化合物 [157] という) の合成

(1) 化合物 [1-1] 1.81 g から実施例 45 の方法に準じてイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

ー3-カルボン酸メチル目的化合物 [157-1] (以下、化合物 [157-1] という) 650 mg を淡黄色油状物質として得た。

5 (2) 化合物 [157-1] 650 mg から実施例 10-(2) の方法に準じてイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミド [157-2] (以下、化合物 [157-2] という) 536 mg を淡黄色油状物質として得た。

10 (3) 化合物 [157-2] 536 mg をトルエン 20 mL に溶解し、ローソン試薬 790 mg を加え一晩加熱還流した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエタノール 20 mL に溶解し、プロモマロン酸ジエチルエステル 672 μ L 加え、4 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-ヒドロキシ-2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [157-3] (以下、化合物 [157-3] という) 536 mg を淡黄色油状物質として得た。

15 (4) 化合物 [157-3] 83 mg と 2-トリフルオロメチルベンジルブロマイドから実施例 10-(1) の方法に準じて 2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4- { [2-(トリフルオロメチル)ベンジル] オキシ } -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [157-4] (以下、化合物 [157-4] という) 66 mg を淡黄色油状物質として得た。

20 (5) 化合物 [157-4] から実施例 1-(5) の方法に準じて目的化合物 [157] を無色固体として得た。

化合物 [157] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.24 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.96 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.94 (s, 2H).
25 m a s s : 420 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 158

2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4- { [2-(トリフルオロメチル)ベンジル] オキシ } -1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [158] (以下、化合物 [158] という) の合成
30

化合物 [157] から実施例 8 の方法に準じて目的化合物 [158] を無色固体として得た。

化合物 [158] のスペクトルデータを以下に示す。

35 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.24 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.00 (b r s, 1H), 5.89 (s, 2H).
m a s s : 419 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 159

4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [159] (以下、化合物 [159] という)の合成

- 5 化合物 [157-3] と 2-フルオロベンジルブロマイド から実施例 10 の方法に準じて目的化合物 [159] を無色固体として得た。目的化合物は LC-MS にて確認した。

mass : 369 (M+1)⁺.

実施例 160

- 10 4-[(2-クロロピリジン-3-イル)メトキシ]-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [160] (以下、化合物 [160] という)の合成

- 15 (1) 2-クロロニコチンクロライド を実施例 5-(1) の方法に準じて 2-クロロ-3-ピリジン-1-イル)メタノール [160-1] (以下、化合物 [160-1] という) 淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [160-1] と化合物 [157-3] から実施例 20 の方法に準じて目的化合物 [160] を無色固体として得た。

化合物 [160] のスペクトルデータを以下に示す。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.84 (d, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J=4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.78 (s, 2H).

- 25 mass : 386, 388 (M+1)⁺.

実施例 161

4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [161] (以下、化合物 [161] という)の合成

30

2-クロロ-α-メチルベンジルアルコールと化合物 [157-3] から実施例 20 の方法に準じて目的化合物 [161] のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として得た。

化合物 [161] のスペクトルデータを以下に示す。

- 35 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 9.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.57 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.85 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass : 399, 401 (M+1)⁺.

実施例 162

5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド [162] (以下、化合物 [162] という)の合成

- 5 (1) 化合物 [157-1] 670mg とアミノマロン酸ジエチルから実施例 10-(2)の方法に準じて2-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]マロン酸ジエチル [162-1] (以下、化合物 [162-1] という)660mg を淡褐色固体として得た。

- 10 (2) 化合物 [162-1] 300mg を2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールに溶解し、190℃にて一晩撹拌した。室温に戻し反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、ピス(1-クロロフェニルエチル) 2-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]マロン酸 [162-2] (以下、化合物 [162-2] という)54mg を淡黄色油状物質として得た。

- 15 (3) 化合物 [162-2] 54mg を塩化メチレン6mLに溶解し、トリエチルアミン60 μ L、ヨウ素53mg、トリフェニルホスフィン55mgを加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、1-クロロフェニルエチル 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-5-(1-クロロフェニルエトキシ)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸化合物 [162-3] (以下、化合物 [162-3] という)31mg を黄色油状物質として得た。
- 20

(4) 化合物 [162-3] から実施例 10-(2)の方法に準じて、目的化合物 [162] を無色固体として得た。

化合物 [162] のスペクトルデータを以下に示す。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.22 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.5-7.70 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.43 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.81 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).
mass: 383, 385 ($M+1$) $^+$.
- 30

実施例 163

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルチオフエン-2-カルボキシアミド [163] (以下、化合物 [163] という)の合成

- 35 化合物 [152-6Z] 30mg と2-アミノピラジン11mg から、実施例 152-(7)~(8)の方法に準じて、目的化合物 [163] 4.7mg を無色固体として得た。

化合物 [163] のスペクトルデータを以下に示す

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.14 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48

−7.43 (m, 2H), 7.36−7.26 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.91 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.78 (d, J=6.4Hz, 3H).

mass: 399, 401 (M+1)⁺.

5 実施例164

3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]−5-(6-エトキシイミダゾ[1,2-b]ピリジン−3-イル)チオフェン−2-カルボキシアミド[164] (以下、化合物[164]という)の合成

- 10 化合物[152-6Z] 36mgと2-アミノ-6-クロロピリダジン18mgから、実施例152-(7)〜(8)の方法に準じて、目的化合物[164] 4.8mgを無色固体として得た。

化合物[164]のスペクトルデータを以下に示す

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.47−7.40 (m, 2H), 7.33−7.22 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.90 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.76 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.2Hz, 3H).

mass: 443, 445 (M+1)⁺.

実施例165

- 20 3-{1-[2-クロロ-5-ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}−5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン−3-イルチオフェン−2-カルボキシアミド[165] (以下、化合物[165]という)の合成

- 25 (1) 5-ブロモ-2-クロロ安息香酸2.0gから実施例55-(1)(2)の方法に準じて1-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)−1-エタノン[165-1] (以下、化合物[165-1]という)1.65gを無色油状物質として得た。

- 30 (2) 化合物[165-1] 700mgから実施例55-(3)〜(5)の方法に準じて1-[5-([t-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル]−2-クロロフェニル]−1-エタノール[165-2] (以下、化合物[165-2]という)90mgを淡褐色油状物質として得た。

(3) 化合物[165-2]と化合物[1-3]から実施例20の方法に準じて目的化合物[165]を無色油状物質として得た。

化合物[165]のスペクトルデータを以下に示す。

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.08 (dd, J=1.0, 10.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50−7.46 (m, 2H), 6.41 (q, J=6.3Hz, 1H), 5.70 (brs, 1H), 4.86 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.11 (d, J=6.

3 Hz, 3 H).

mass : 428, 430 (M+1)⁺.

実施例 166、167

- 5 3- {1- [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド (R体又はS体のうちいずれか一方の光学異性体) [166] (以下、化合物 [166] という)及び3- {1- [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド (化合物 [166] と異なる光学異性体) [167] (以下、化合物 [167] という)の合成

化合物 [55] (ラセミ混合物) 40 mg を、キラルパック AD-H (Chiral pack AD-H, ダイセル化学工業) にて、ヘキサン-エタノールを溶出液として用い光学分割した。分析条件は、下記の通りである。

- 15 分析条件 :

カラム : キラルパック AD-H (Chiral pack AD-H, ダイセル化学工業)、直径 0.46 mm、長さ 250 mm

溶出液 : ヘキサン-エタノール (65 : 35)

流速 : 1.0 mL/min

- 20 得られた溶液を減圧濃縮し、目的化合物 [166] 10.5 mg (RT=15.9分) を白色固体として、目的化合物 [167] 10.1 mg (RT=21.1分) を白色固体として得た。

化合物 [166] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.46 (dd, J=1.0, 5.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 (dd, J=1.0, 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.01 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.71 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass : 428, 430 (M+1)⁺.

- 30 化合物 [167] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.46 (dd, J=1.0, 5.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 (dd, J=1.0, 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.01 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.71 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass : 428, 430 (M+1)⁺.

実施例 168

3- { (1R) -1- [2- (ジフルオロメトキシ) -4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エトキ

シ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[168]
(以下、化合物[168]という)の合成

(1) 3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸メチル22.0gをN,N-ジメチルホルムアミド5
5 00mLに溶解し炭酸カリウム36.7gを加え、100℃で、クロロジフルオロ酢酸メチル23g
をN,N-ジメチルホルムアミド200mLに溶解したものをゆっくり滴下した。100℃で2時間
加熱した後、不溶物をろ過し反応液を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順
に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、3-ジフルオロメ
10 トキシ-4-メチル安息香酸メチル[168-1](以下、化合物[168-1]という)16.6g
を無色油状物質として得た。

(2) 化合物[168-1]16.6gを四塩化炭素300mLに溶解し、N-ブロモスクシンイミ
ド34.2g、過酸化ベンゾイル745mgを加え窒素雰囲気下70℃で一晩撹拌した。反応液を室
温に戻し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶
15 物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル250mLに溶解し、酢酸カリウム30.
2g、18-クラウン-6を4.0g加え90℃で一晩撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮
した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不
溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール300mLに溶解し、氷冷下でナトリ
ウムメトキシド8.3gを加え室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、
20 水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、
得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-ジフルオロメトキシ-4-ホルミル
安息香酸メチル[168-2](以下、化合物[168-2]という)14.4gを白色固体として得
た。

(3) 化合物[168-2]14.4gをテトラヒドロフラン200mLに溶解し、窒素雰囲気下-
78℃でメチルマグネシウムブロマイド(3.0M テトラヒドロフラン溶液)23mLを加えた。
-78℃で4時間撹拌し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、5N塩酸15mLを加え酢酸エチルで
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を
減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン300mLに溶解し、テトラヒドロほう酸リチウム
30 を加え60℃で4時間撹拌した。水を加え、5N塩酸30mLを加え酢酸エチルで抽出した。有機層
を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得ら
れた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド200mLに溶解し、0℃でイミダゾール7.32g、t
-ブチルジメチルシリルクロライド8.35gをくわえ3時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽
和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた
35 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[4-(t-ブチルジメチルシリルオ
キシ)メチル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノール[168-3](以下、化合物[1
68-3]という)15.5gを淡黄色油状物質として得た。

(4) 化合物[168-3]15.4gをクロロホルム700mLに溶解し、室温にて二酸化マンガ

ン 40. 2 g を加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、1- [4- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル-2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エタノール [168-4] (以下、化合物 [168-4] という) 13. 4 g を淡黄色油状物質として得た。

- 5 (5) 文献 (J. Am. Chem. Soc., 109, 7925, (1987)) 記載の方法に従って、R-5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン 1. 13 g をテトラヒドロフラン 130 mL に溶解し、窒素雰囲気下 0℃ でボラン-ジメチルスルフィド錯体 (10 M ジメチルスルフィド溶液) 2. 43 mL を加え同温度で 20 分攪拌し、化合物 [168-4] 13. 4 g をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解したものを 0℃ でゆっくり滴下した。0℃ で
10 一晩攪拌した後メタノールを加え反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1- [4- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル-2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エタノール [168-5] (以下、化合物 [168-5] という) 11. 4 g を黄色油状物質として得た。
15 化合物 [168-5] の立体構造は文献 (J. Am. Chem. Soc., 113, 4092 (1991)) 記載の方法によって決定した。

- (6) 文献 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, 1079 (1996)) 記載の方法に従って、化合物 [168-5] をヘキサン 100 mL、酢酸ビニル 100 mL に溶解し、リパーゼ PS-
20 C15 g を加え 37℃ で一晩攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物 [168-5] 10. 6 g を黄色油状物質として得た。

- (7) 化合物 [1-3] 1. 2 g をテトラヒドロフラン 60 mL に溶解し、化合物 [168-5] 1. 45 g、トリブチルホスフィン 2. 12 mL、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 1. 72 mL を加え
25 60℃にて2時間攪拌した。メタノールを加え、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3- { (1R)-1- [4- ({ [t-ブトキシ (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ } -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [168-6] (以下、化合物 [168-6] という) 2. 95 g (不純物含む) を淡黄色油状物質として得た。

30

(8) 化合物 [168-6] 2. 95 g をアンモニア (メタノール溶液、7M) 40 mL を加え、封管中 90℃にて4日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [168] 2. 0 g を無色油状物質として得た。

化合物 [168] のスペクトルデータを以下に示す。

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 33 (d, J = 6. 8 Hz, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 66 (d, J = 9. 3 Hz, 1H), 7. 46 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 25-7. 22 (m, 3H), 6. 90 (t, J = 6. 8 Hz, 1H), 6. 83 (s, 1H), 6. 68 (t, J = 7. 3 Hz, 1H), 5. 85 (q, J = 6. 3 Hz, 1H), 5. 76 (br s, 1H), 4. 72 (s, 2H), 1. 76 (d, J = 6. 8 Hz, 3H).

mass : 460 (M+1)⁺.

実施例 169

3- { (1R) -1- [2- (ジフルオロメトキシ) -4-ホルミルフェニル] エトキシ } -5-イミ
5 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [169] (以下、化合
物 [169] という)の合成

化合物 [168] 114mg から実施例 108-(2) の方法に準じて、目的化合物 [169] 99
mg を無色油状物質として得た。

10 化合物 [169] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.99 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.
79-7.66 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.89 (t, J
=6.8Hz, 1H), 6.77 (t, J=72.7Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.89
(m, 2H), 1.79 (d, J=6.3Hz, 3H).

15 mass : 458 (M+1)⁺.

実施例 170

4- ((1R) -1- { [2- (アミノカルボニル) -5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
イル-3-チエニル] オキシ } エチル) -3- (ジフルオロ) メトキシ安息香酸 [170] (以下、
20 化合物 [170] という)の合成

化合物 [169] 94mg から実施例 142 の方法に準じて、目的化合物 [170] 11mg を白色
固体として得た。

化合物 [170] のスペクトルデータを以下に示す。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.52 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.86-7.82 (m,
2H), 7.78-7.63 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.27 (t,
J=84.4Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.20 (q, J=
6.3Hz, 1H), 1.71 (d, J=6.8Hz, 3H).

mass : 474 (M+1)⁺.

30

実施例 171

3- ((1R) -1- {2-クロロ-4- [2- (メチルアミノ) エトキシ] フェニル} エトキシ)
-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [171] (以
下、化合物 [171] という)の合成

35

(1) (1S) -1- (4-ブロモ-2-クロロフェニル) エタノール 438mg をジメチルホルムア
ミド 5mL に溶解し、イミダゾール 250mg、t-ブチルクロロジメチルシラン 340mg を加え
た。室温で 3 時間攪拌した後に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウ
ムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、[(1S) -1- (4-ブロモ-2-クロロフ

エニル) エトキシ] (t-ブチル) ジメチルシラン [171-1] (以下、化合物 [171-1] という) 633mg を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [171-1] 300mg、[1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタン付加体 70mg、酢酸カリウム 250mg、ビス (ピナコラート) ジボロン 300mg をジメチルスルホキシド 4mL に溶解し、窒素雰囲気下、80℃にて1.5時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、t-ブチル {(1S)-1-[2-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] エトキシ} ジメチルシラン [171-2] (以下、化合物 [171-2] という) 273mg を無色油状物質として得た。

(3) 化合物 [171-2] 272mg をクロロホルム 8mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 160mg、メタクロロ過安息香酸 155mg を0℃にて加えた。同温にて2時間撹拌した後、メタクロロ過安息香酸 40mg を加え、更に1時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-((1S)-1-{[t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル)-3-クロロフェノール [171-3] (以下、化合物 [171-3] という) 185mg を無色油状物質として得た。

(4) 化合物 [171-3] 145mg をアセトニトリル 5mL に溶解し、炭酸カリウム 250mg、2-(2-ブromoエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン 100μL を加え4時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、t-ブチル ((1S)-1-{2-クロロ-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ) ジメチルシラン [171-4] 180mg (以下、化合物 [171-4] という) を無色油状物質として得た。

(5) 化合物 [171-4] 180mg をテトラヒドロフランに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液、1M) 0.85mL を加え、室温にて6時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-{2-クロロ-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル} エタノール [171-5] 134mg (以下、化合物 [171-5] という) を無色油状物質として得た。

(6) 化合物 [171-5] 134mg、化合物 [1-3] 160mg をテトラヒドロフラン 4mL に溶解し、トリブチルホスフィン 200μL、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 160μL を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、クロマトグラフィーにて精製し、メチル 3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキ

シレート [171-6] 418mg (以下、化合物 [171-6] という) を赤茶色アモルファス状物質として得た。

(7) 化合物 [171-6] 418mg にアンモニア (メタノール溶液、7M) 8mL を加え、封管中 70℃ にて 3 日間撹拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [171-7] 126mg (以下、化合物 [171-7] という) を淡褐色アモルファス状物質として得た。

(8) 化合物 [171-7] 126mg をテトラヒドロフラン 0.5mL に溶解し、水 0.5mL、酢酸 2mL を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣をクロマトグラフィーにて精製し、3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] エトキシ}-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [171-8] 79mg (以下、化合物 [171-8] という) を白色固体として得た。

(9) 化合物 [171-8] 30mg をクロロホルム 2mL に溶解し、四臭化炭素 32mg、トリフェニルホスフィン 20mg を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣をジメチルスルホキシド 2mL に溶解し、メチルアミン (40% 水溶液) 160μL を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応混合物をそのまま逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [171] 2.8mg を白色固体として得た。

化合物 [171] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 5.97 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.00 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.69 (d, J=6.8Hz, 3H).

mass : 471, 473 (M+1)⁺.

実施例 172

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [172] (以下、化合物 [172] という) の合成

(1) 文献 (J. Am. Chem. Soc., 109, 7925, (1987)) 記載の方法に従って、R-5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン 1.58g をテトラヒドロフラン 250mL に溶解し、0℃ で窒素雰囲気下 ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (10M ジメチルスルフィド溶液) 3.42mL を加え同温度で 10 分撹拌し、化合物 [55-2]

13. 3 g をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解したものを 0℃ でゆっくり滴下した。0℃ で 6 時間撹拌した後、水を加え酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-(4-ブromo-2-クロロフェニル) エタノール [172-1] (以下、化合物 [172-1] という) 14. 3 g を淡黄色油状物質として得た。文献 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, 1079 (1996)) 記載の方法に従って、化合物 [172-1] 14. 3 g をヘキサン 100 mL、酢酸ビニル 100 mL に溶解し、リパーゼ PS-C 8.0 g を加え 37℃ で一晩撹拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物 [172-1] 13. 8 g を黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [172-1] 13. 8 g を N, N-ジメチルホルムアミド 150 mL、メタノール 150 mL に溶解し、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) 4. 8 g、ジイソプロピルエチルアミン 20. 6 mL を加え一酸化炭素雰囲気下 (1 気圧)、90℃ で一晩撹拌した。室温に戻し不溶物をろ別し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル] 安息香酸メチル [172-2] 10. 8 g (以下、化合物 [172-2] という) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 化合物 [172-2] 10. 8 g をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解し、テトラヒドロほう酸リチウム 2. 18 g を加え 60℃ で 4 時間撹拌した。水を加え、5 N 塩酸 30 mL を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、(1S)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル) フェニル] エタノール [172-3] (以下、化合物 [172-3] という) 9. 97 g を淡黄色油状物質として得た。

(4) 化合物 [172-3] 7. 1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 mL に溶解し、0℃ でイミダゾール 5. 45 g、t-ブチルジメチルシリルクロライド 5. 66 g を加え室温で 10 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、(1S)-1-[4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル-2-クロロフェニル] エタノール [172-4] (以下、化合物 [172-4] という) 9. 5 g を淡黄色油状物質として得た。化合物 [172-4] の立体構造は文献 (J. Am. Chem. Soc., 113, 4092 (1991)) 記載の方法によって決定した。

(5) 化合物 [172-4] 120 mg と化合物 [1-3] 109 mg をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、トリブチルホスフィン 250 μL、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 197 μL を加え 60℃ にて 4 時間撹拌した。メタノールを加え、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-{(1R)-1-[4-(t-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ] メチル}-2-クロロフェニル] エトキシ}-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [172-5] (以下、化合物 [172-5] という) 190 mg を得た。

(6) 化合物 [172-5] 190 mg をテトラヒドロフラン 2 mL、メタノール 2 mL に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え、室温にて一晩撹拌した。反応に 2 N 塩酸を加え混合物を濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、塩化アンモニウム 150 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 170 mg、ジイソプロピルエチルアミン 220 μ L、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 240 mg を加え、室温にて一晩撹拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [172-6] (以下、化合物 [172-6] という) を白色固体として得た。

(7) 化合物 [172-6] 8 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、0°C でジイソプロピルエチルアミン 10 μ L、塩化メタンスルホニル 3 μ L を加えた。同温度で 1 時間撹拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解しジメチルアミン 80 μ L 加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [172] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [172] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.73 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.18 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.85 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 455, 457 ($M+1$)⁺.

実施例 173

3-{(1R)-1-{2-クロロ-4-[(エチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [173] (以下、化合物 [173] という) の合成

化合物 [172-6] 8 mg とエチルアミンから実施例 172-(7) の方法に準じて目的化合物 [173] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [173] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.74 (br s, 2H), 8.70 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=1.4, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.16 (br s, 1H), 6.06 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.95 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.15

(t, J=6.8 Hz, 3H).

mass : 455, 457 (M+1)⁺.

実施例 174

- 5 3-[(1R) -1-(2-クロロ-4-{ [(2-ヒドロキシ1,1-ジメチルエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ] -5-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [174] (以下、化合物 [174] という)の合成

- 10 化合物 [172-6] 8mg と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから実施例 172-(7) の方法に準じて目的化合物 [174] のトリフルオロ酢酸塩を無色油状物質として得た。

化合物 [174] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.32 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.90 (t, J=6.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 15 5.87 (q, J=6.3 Hz, 1H), 5.73 (brs, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.75 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H).

mass : 499, 501 (M+1)⁺.

実施例 175

- 20 3-{ (1R) -1-[2-クロロ-4-({ [(1S) -2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] アミノ} メチル) フェニル] エトキシ} -5-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [175] (以下、化合物 [175] という)の合成

- 25 化合物 [172-6] 50mg をクロロホルム 3mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 42 μL、塩化メタンスルホニル 12 μL を加えた。0℃で1時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.3mL に溶解し L-アラニノール 100 μL 加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗 30 浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 [175] 7.0mg を無色油状物質として得た。

化合物 [175] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 35 7.39-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.00 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.48 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.68 (q, J=14.6 Hz, 2H), 3.22 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.71 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 3H).

mass : 485, 487 (M+1)⁺.

実施例 176

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [176] (以下、化合物 [176] という)の合成

化合物 [172-6] 15 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 13 μ L、塩化メタンスルホン 3 μ L を加えた。0°C で 1 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解しシクロペンチルアミン 80 μ L 加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 [176] 14.0 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [176] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.47 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.00 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.71 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.39-1.20 (m, 4H).

mass: 495, 497 ($M+1$) $^+$.

実施例 177

3-((1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [177] (以下、化合物 [177] という)の合成

化合物 [172-6] 15 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 13 μ L、塩化メタンスルホン 3 μ L を加えた。0°C で 1 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解し *t*-ブチルアミン 80 μ L 加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 [177] 13 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [177] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.47 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.8\text{ Hz}$,

1 H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.99 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.70 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H).

mass : 483, 485 (M+1)⁺.

5

実施例 178

5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-3-{1-[4-[(メチルアミノ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}チオフェン-2-カルボキシアミド [178] (以下、化合物 [178] という)の合成

10

(1) 4-メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 1.02 g をメタノール 30 mL に溶解し塩化チオニル 1.0 mL を加えた。70℃で一晩攪拌し反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸

15

メチル [178-1] (以下、化合物 [178-1] という) 1.06 g を黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [178-1] 1.06 g を四塩化炭素 25 mL に溶解し、N-ブロモスクシンイミド 865 mg、過酸化ベンゾイル 47 mg を加え窒素雰囲気下 70℃で一晩攪拌した。不溶物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解し、酢酸カリウム 500 mg を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-アセトキシメチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸

20

メチル [178-2] (以下、化合物 [178-2] という) 700 mg を黄色油状物質として得た。

25

(3) 文献 (Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5461) 記載の方法に従って、化合物 [178-2] 700 mg をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 617 mg を加え、0℃でイソプロピルマグネシウムブロマイド 6.3 mL を加えた。室温で一晩攪拌し、水を加え、5 N 塩酸 30 mL を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(ヒドロキシメチル)-N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド [178-3] (以下、化合物 [178-3] という) 346 mg を黄色油状物質として得た。

30

(4) 化合物 [178-3] 346 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、窒素雰囲気下 -20℃でメチルマグネシウムクロライド (3M テトラヒドロフラン溶液) 1.14 mL を加えた。室温に戻し一晩攪拌し、1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 50 mg を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を N,

35

N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、イミダゾール 122 mg、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド 135 mg を加え室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-トリフルオロメチルフェニル]エタノール [178-4] (以下、化合物 [178-4] という) 100 mg を黄色油状物質として得た。

(5) 化合物 [178-4] 120 mg と化合物 [1-3] 99 mg から実施例 20 の方法に準じて、3-{1-[4-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [178-5] 164 mg (以下、化合物 [178-5] という) を黄色油状物質として得た。

(6) 化合物 [178-5] とメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [178] を無色油状物質として得た。

化合物 [178] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.76 (brs, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 5.97 (q, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).

mass: 475 ($M+1$) $^+$.

実施例 179

3-((1*R*)-1-{2-(ジフルオロメトキシ)-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [179] (以下、化合物 [179] という) の合成

化合物 [168] 17 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 13 μL 、塩化メタンスルホニル 3 μL を加えた。0°C で 1 時間撹拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解しメチルアミン 80 μL 加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を 10% 塩酸メタノール中 1 時間撹拌した後溶媒を濃縮し、目的化合物 [179] を塩酸塩として 7.0 mg、無色油状物質として得た。

化合物 [179] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.51 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (t, $J=73.6\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 5.

9.5 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

mass : 473 ($M+1$)⁺.

5 実施例180

3-[(1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [180] (以下、化合物 [180] という)の合成

- 10 化合物 [168] 17 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 13 μ L、塩化メタンスルホン 3 μ L を加えた。0℃で1時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.2 mL に溶解し *t*-ブチルアミン 0.1 mL 加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクション
- 15 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 [180] 7.9 mg を無色固体として得た。

化合物 [180] のスペクトルデータを以下に示す。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 8.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (t, $J=73.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 5.95 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.69 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).

mass : 515 ($M+1$)⁺.

25

実施例181

3-[(1R)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル]フェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [181] (以下、化合物 [181] という)の合成

30

化合物 [168] 17 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 13 μ L、塩化メタンスルホン 3 μ L を加えた。0℃で1時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 0.2 mL に溶解し 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 0.1 mL 加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を逆相分取液体クロマトグラフィーにて精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 [181] 9 mg を無色固体として得た。

35

化合物 [181] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.50 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (t, $J=73.6\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 5.95 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.19 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 1.69 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 0.94 (s, 6H).
 mass: 531 ($M+1$)⁺.

実施例182

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[182] (以下、化合物[182]という)の合成

(1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン4.0gをクロロホルム40mLに溶解し、室温で、クロロアセトアルデヒド(40%水溶液)19mL、炭酸水素ナトリウム3.8gを加えた。室温で一晩攪拌した後に、水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン[182-1] (以下、化合物[182-1]という)2.92gを淡褐色固体として得た。

(2) 化合物[182-1]2.92gをアセトニトリル60mLに溶解し、室温で、N-ヨードこはく酸イミド3.33gを加えた。室温で2時間攪拌した後に、析出した粉体をろ取し、エーテルで洗浄し、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン[182-2] (以下、化合物[182-2]という)4.25gを淡褐色油状物質として得た。

(3) 化合物[182-2]4.25gをテトラヒドロフラン240mLに溶解し、炭酸カリウム3.63g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド1.84g、ヨウ化銅501mg、メチルプロピオール酸1.64mLを加え、窒素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。不溶物をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)プロピ-2-ノエート[182-3] (以下、化合物[182-3]という)1.82g得た。引き続きナトリウムメトキシド352mgをメタノール140mLに溶解し、チオグリコール酸メチル612 μL を加え、室温にて10分間攪拌した。次に、化合物[182-3]1.82gのメタノール60mL溶液を加え、同温にて6時間攪拌した。トリフルオロ酢酸561 μL を加え、中和し減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸メチル[101-1] (以下、化合物[101-1]という)1.64gを淡黄褐色固体として得た。

(4) 化合物 [101-1] 200 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、化合物 [172-4] 255 mg、トリブチルホスフィン 211 μ L、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 167 μ L を加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-{(1R)-1-[4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ) メチル-2-クロロフェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボン酸メチル [182-4] (以下、化合物 [182-4] という) 537 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

(5) 化合物 [182-4] 537 mg にアンモニア (メタノール溶液、7M) 20 mL を加え、封管中 70°C にて 2 日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 5-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-{(1R)-1-[4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ) メチル-2-クロロフェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [182-5] (以下、化合物 [182-5] という) 252 mg を淡褐色固体として得た。

(6) 化合物 [182-5] 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL に溶解し、シアン化亜鉛 38 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 93 mg を加え窒素雰囲気下、100°C で一晩攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。残渣をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液、1M) 0.11 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌した後に、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} -5-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [182-6] (以下、化合物 [182-6] という) 24 mg を乳黄色固体として得た。

(7) 化合物 [182-6] 5 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 4 μ L、塩化メタンスルホニル 1.3 μ L を加えた。0°C で 1 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 0.3 mL に溶解しメチルアミン (2M テトラヒドロフラン溶液) 1 mL 加え、室温にて一晩攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [182] 4.5 mg を無色固体として得た。

化合物 [182] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.49 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.89 (brs, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.4 Hz,

3 H).

mass : 466, 468 (M+1)⁺.

実施例 183

- 5 ((1R) -1- {2-クロロ-4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) -5- (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [183] (以下、化合物 [183] という) の合成

- 10 化合物 [182-6] 5mg とジメチルアミンから実施例 182-(7) の方法に準じて目的化合物 [183] 5mg を無色固体として得た。

化合物 [183] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (brs, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.91 (brs, 1H), 5.90 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.77 (d, J=6.4 Hz, 3H).

mass : 480, 482 (M+1)⁺.

20 実施例 184

3- [(1R) -1- (2-クロロ-4- { [(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ] -5- (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [184] (以下、化合物 [184] という) の合成

- 25 化合物 [182-6] 5mg と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから実施例 182-(7) の方法に準じて目的化合物 [184] 3.3mg を無色固体として得た。

化合物 [184] のスペクトルデータを以下に示す。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.90 (brs, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H).

mass : 524, 526 (M+1)⁺.

35

実施例 185

3- ((1R) -1- {2-クロロ-4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル} エトキシ) -5- (6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [185] (以下、化合物 [185] という) の合成

化合物 [182-6] 5 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 9 μ L、塩化メタンスルホニル 3 μ L を加えた。室温で 1 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解し N-メチルピペラジン 24 μ L 加え、室温にて一晩攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [185] 5.4 mg を無色固体として得た。

化合物 [185] のスペクトルデータを以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=9.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.98 (brs, 1H), 5.90 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
 15 mass: 535, 537 ($M+1$)⁺.

実施例 186

- 3-((1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [186] (以下、化合物 [186] という)の合成

化合物 [182-6] 10 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、0°C でジイソプロピルエチルアミン 19 μ L、塩化メタンスルホニル 6 μ L を加えた。室温で 1 時間攪拌し、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 2 mL に溶解し *t*-ブチルアミン 194 μ L 加え、室温にて一晩攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [186] 6.1 mg を無色固体として得た。

- 30 化合物 [186] のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54-8.50 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.76 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.15 (s, 9H).
 35 mass: 508, 510 ($M+1$)⁺.

実施例 187

3-{(1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]}

ル] エトキシ} -5-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [187] (以下、化合物 [187] という)の合成

(1) 化合物 [101-1] 418mg と化合物 [168-5] 230mg から実施例 1-(4) の方法に準じて 5-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-{(1R)-1-[4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ) メチル-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボン酸メチル [187-1] (以下、化合物 [187-1] という) 1.09g (不純物含む) を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [187-1] 1.09g から実施例 182-(5)(6) の方法に準じて 5-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ) -4-(ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} チオフェン-2-カルボキシアミド [187-2] (以下、化合物 [187-2] という) 505mg を無色油状物質として得た。

(3) 化合物 [187-2] と *t*-ブチルアミンから実施例 186 の方法に準じて目的化合物 [187] を白色固体として得た。

化合物 [187] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.27 (s, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 6.06 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.05-4.07 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 9H).
mass: 540 (M+1) $^+$.

実施例 188

5-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -3-[(1R)-1-(2-(ジフルオロメトキシ) -4-{[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) アミノ] メチル} フェニル) エトキシ] チオフェン-2-カルボキシアミド [188] (以下、化合物 [188] という)の合成

化合物 [187-2] と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから実施例 186 の方法に準じて目的化合物 [188] を白色固体として得た。

化合物 [188] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.25 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.42 (m, 3H), 7.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.07 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.72 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 6H).

mass : 556 (M+1)⁺.

実施例 189

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-{6-[(N,N-ジメチルグリシ
5 ル) アミノ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド [1
89] (以下、化合物 [189] という) の合成

(1) 化合物 [101] 10mg と (t-ブトキシカルボニル) アミノ酢酸から実施例 8 の方法に準じ
て t-ブチル {[(3-{5-(アミノカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)
10 エトキシ]-2-チエニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) アミノ]-2-オキシエ
チル} カルバメート [189-1] (以下、化合物 [189-1] という) 10mg を淡黄色固体とし
て得た。

(2) 化合物 [189-1] 10mg を 4N 塩酸-ジオキサンに溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。
15 反応液を減圧濃縮し残渣をクロロホルム 1mL, メタノール 1mL に溶解し、ホルムアルデヒド (3
7% 水溶液) 12μL、塩化亜鉛 4mg とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 3mg のメタノール溶
液 153μL を加え室温で一晩攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮
し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [189] 5.7mg を淡黄色固体
20 として得た。

化合物 [189] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.17 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.15 (brs, 1H),
7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 1.
6Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H),
25 6.80 (s, 1H), 5.93 (q, J=6.4Hz, 1H), 5.84 (brs, 1H), 3.1
4 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.77 (d, J=6.4Hz, 3H).
mass : 498, 500 (M+1)⁺.

実施例 190

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-5-[6-(1-ヒドロキシエチル) イ
30 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [190] (以下、
化合物 [190] という) の合成

化合物 [119-1] 7.7mg から実施例 39-(2) の方法に準じて目的化合物 [190] 2.
35 5mg を淡褐色油状物質として得た。

化合物 [190] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.29 (m,
16H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.89-5.83 (m, 4H), 4.89 (q,
J=8.0Hz, 1H), 4.78 (q, J=8.0Hz, 1H), 1.77-1.75 (m, 6H), 1.

53 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 6H).

mass: 442, 444 ($M+1$)⁺.

実施例191

- 5 3-[(1R) -1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [191] (以下、化合物 [191] という)の合成

- 10 化合物 [119-1] 5mg をテトラヒドロフラン 0.5 mL に溶解し、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン 0.01 mL を加え氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液、1M) 0.01 mL を加えた。室温で1時間、40℃で一晩攪拌した後に、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [191] 1.4 mg を無色固体として得た。

化合物 [191] のスペクトルデータを以下に示す。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.29 (m, 16H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.87-5.80 (m, 4H), 5.05 (q, 1H), 4.95 (q, 1H), 1.76 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 6H).
mass: 496, 498 ($M+1$)⁺.

20 実施例192

3-[(1R) -1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5-(6-{ [(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアミド [192] (以下、化合物 [192] という)の合成

- 25 化合物 [107] 5mg と2-(メチルアミノ) エタノールから実施例50の方法に従って目的化合物 [192] 3.7mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [192] のスペクトルデータを以下に示す。

- 30 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 8.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (ddd, $J=1.0, 8.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (ddd, $J=1.0, 8.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.09 (q, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.61 (dd, $J=16, 24\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H).
35 mass: 485, 487 ($M+1$)⁺.

実施例193

3-[(1R) -1-(2-クロロフェニル) エトキシ] -5-(6-{ [(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルボ

キシアミド [193] (以下、化合物 [193] という)の合成

(1) 化合物 [107] 60mg とメチルアミンから実施例50の方法に準じて、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(メチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [193-1] (以下、化合物 [193-1] という)30mg を淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [193-1] 3.4mg をジクロロメタン0.4mL に溶解し、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホネート1.7mg 及びジイソプロピルエチルアミン6μL を加え室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 [193] 1.4mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [193] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.70 (brs, 1H), 4.58 (dt, 5.0, 48Hz, 2H), 3.57 (dd, $J=13, 16\text{Hz}$, 2H), 2.78 (dt, $J=5.0, 20\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).

mass: 487, 489 ($M+1$)⁺.

実施例194

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド [194] (以下、化合物 [194] という)の合成

化合物 [107] 5mg と2-(メチルアミノ)ピリジンから実施例50の方法に準じて目的化合物 [194] 1.0mg を無色油状物質として得た。

化合物 [194] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (dd, $J=5.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.88 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (brs, 1H), 4.85 (dd, $J=12, 16\text{Hz}$, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).

mass: 518, 520 ($M+1$)⁺.

実施例195

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル](メチル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフ

エン-2-カルボキシアミド [195] (以下、化合物 [195] という)の合成

化合物 [193-1] 10mg と 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 7mg から実施例 109 の方法に準じて目的化合物 [195] 8.0mg を無色油状物質として得た。

5 化合物 [195] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.24 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.08 (brs, 1H), 5.91 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).

mass: 521, 523 ($M+1$)⁺.

実施例 196

15 3- {1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} -5- {6- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド [196] (以下、化合物 [196] という)の合成

20 (1) 2- (ジフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド 2.58g から実施例 39- (2) の方法に準じて、1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エタノール [196-1] (以下、化合物 [196-1] という) 2.98g を無色油状物質として得た。

25 (2) 化合物 [196-1] 135mg と化合物 [107-4] 250mg から実施例 20 の方法に準じて 3- [1- (2-ジフルオロメトキシ) エトキシ] -5- [6- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [196-2] (以下、化合物 [196-2] という) 99mg を淡黄色油状物質として得た。

(3) 化合物 [196-2] 10mg と N-メチルピペラジンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [196] のトリフルオロ酢酸塩 5.0mg として得た。

化合物 [196] のスペクトルデータを以下に示す。

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 2H), 7.68 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=1.9, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (t, $J=73.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (brs, 1H), 5.94 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.75 (brs, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.00 (brs, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.5 (brs, 2H), 1.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

mass: 542, 544 ($M+1$)⁺.

実施例 197

3- ((1R) -1- {2-クロロ-4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) -5-

[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[197] (以下、化合物[197]という)の合成

(1) 化合物[172-4] 1.0 g をテトラヒドロフラン10 mL に溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフロライド (テトラヒドロフラン溶液、1 M) 0.5 mL を加えた。室温で1時間攪拌した後に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン10 mL に溶解し、氷冷下で、2,4,6-トリジン0.24 mL、塩化アセチル0.1 mL を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ベンジルアセテート[197-1] (以下、化合物[197-1]という) 284 mg を無色油状物質として得た。

(2) 化合物[107-4] 527 mg をテトラヒドロフラン10 mL に溶解し、化合物[197-1] 288 mg、トリブチルホスフィン627 μ L、アゾジカルボン酸ジイソプロピル497 μ L を加え70°Cにて4時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン10 mL に溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフロライド (テトラヒドロフラン溶液、1 M) 1.2 mL を加えた。室温で1時間攪拌した後に、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-((1R)-1-{4-[(アセチロキシ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボン酸メチル[197-2] (以下、化合物[197-2]という) 470 mg を無色油状物質として得た。

(3) 化合物[197-2] 110 mg をN,N-ジメチルホルムアミド3 mL に溶解し、イミダゾール29 mg、1,3-ジクロロ-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン54 μ L を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を7 Nアンモニアメタノール溶液に溶解し、封管中70°Cで一晩過熱した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[197-3] (以下、化合物[197-3]という) 106 mg を無色油状物質として得た。

(4) 化合物[197-3]とモノメチルアミンを実施例50の方法に準じて反応させた後、テトラブチルアンモニウムフロライド (テトラヒドロフラン溶液、1 M) を加えた。室温で一晩攪拌した後に、反応液を減圧濃縮し、残渣を逆層分取液体クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[197]を無色油状物質として得た。

化合物[197]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.37 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.65 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.

4.1 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.99 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

mass : 471, 473 ($M+1$)⁺.

5

実施例 198

3 - ((1R) - 1 - {2-クロロ-4-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ) - 5 - [6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [198] (以下、化合物 [198] という)の合成

10

化合物 [197-3] 10 mg とイソプロピルアミンから実施例 197-(4)の方法に準じて目的化合物 [198] 5.8 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [198] のスペクトルデータを以下に示す。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.37 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.98 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.70 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J=1.0, 6.3$ Hz, 6H).

20

mass : 499, 501 ($M+1$)⁺.

実施例 199

3 - { (1R) - 1 - [2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]エトキシ} - 5 - [6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド [199] (以下、化合物 [199] という)の合成

25

化合物 [197-3] 10 mg とピロリジンから実施例 197-(4)の方法に準じて目的化合物 [199] 4.5 mg を無色油状物質として得た。

30 化合物 [199] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.98 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.71 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.64 (m, 4H).

35

mass : 511, 513 ($M+1$)⁺.

実施例 200

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[200] (以下、化合物[200]という)の合成

5 化合物[197-3] 10mgとジメチルアミンから実施例197-(4)の方法に準じて目的化合物[200] 4.8mgを無色油状物質として得た。

化合物[200]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.99 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.71 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

mass: 485, 487 ($M+1$)⁺.

15

実施例201

3-((1R)-1-{4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[201] (以下、化合物[201]という)の合成

20

化合物[197-3] 10mgとt-ブチルアミンから実施例197-(4)の方法に準じて目的化合物[201] 2.8mgを無色油状物質として得た。

化合物[201]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.79 (m, 2H), 4.61 (AB-q, $J=13.17, 14.63\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.76 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 9H).

mass: 513 ($M+1$)⁺.

30

実施例202

3-{(1R)-1-[4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[202] (以下、化合物[202]という)の合成

35

(1) 化合物[168-5] 660mgをテトラヒドロフラン20mLに溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフロライド(テトラヒドロフラン溶液、1M) 2.2mLを加えた。室温で1時間攪拌した後に、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム20mLに溶解し、氷冷下で、2, 4, 6-トリジン0.53mL、塩化ベンゾイル0.25mLを加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ジフルオロメトキシ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ベンジルベンゾエート[202-1] (以下、化合物[202-1]という) 520mgを無色油状物質として得た。

(2) 化合物[107-4] 527mgと化合物[202-1] 288mgより実施例197-(2)の方法に準じて、3-{(1R)-1-[4-(ベンゾイルオキシメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボン酸メチル[202-2] (以下、化合物[202-2]という) 613mgを無色油状物質として得た。

(3) 化合物[202-2] 150mgから実施例197-(3)の方法に準じて3-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-(6-{[(トリスプロピルシリル)オキシ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[202-3] (以下、化合物[202-3]という)を得た。

(4) 化合物[202-3]とt-ブチルアミンから実施例197-(4)の方法に準じて目的化合物[202] 24mgを無色油状物質として得た。

化合物[202]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (t, $J=73.2\text{Hz}$, 1H), 6.11 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.84 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H).

mass: 545, 547 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例203

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド[203] (以下、化合物[203]という)の合成

(1) 化合物[107-4] 419mgをN,N-ジメチルホルムアミド20mLに溶解し、氷冷下で炭酸カルシウム276mg、メトキシメチルクロライド0.083mLを加えた。室温で一晩攪拌した後に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。次にテトラヒドロフラン10mLに溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン溶液、1M) 1.0mLを加えた。室温で3時間攪拌した後に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物をクロロホルム15mLに溶解しジイソプロピルエチルアミン0.35mL、塩化メタンスルホニル0.12mLを加

え室温で一晩撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド10 mLに溶解し、メタンスルフィン酸ナトリウム408 mgを加え60℃にて3時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物をメタノール5 mLに溶解し4 N塩酸メタノール1 mLを加え室温で6時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した後クロロホルムで抽出し飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、3-ヒドロキシ-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボン酸メチル[203-1] (以下、化合物[203-1]という)198 mgを無色固体として得た。

(2) 化合物[203-1]13 mgと(S)- α -(2-クロロフェニル)エチルアルコール20 μ Lより実施例20の方法に準じて、目的化合物[203]8 mgを無色固体として得た。

化合物[203]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 5.91 (q, J=8.0 Hz, 1H), 5.81-5.68 (bs, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.78 (d, J=8.0 Hz, 3H).

mass: 490, 492 (M+1)⁺.

実施例204

5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}チオフェン-2-カルボキシアミド[204] (以下、化合物[204]という)の合成

化合物[203-1]13 mgと α -(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルアルコール20 μ Lより実施例20の方法に準じて、目的化合物[204]6.8 mgを無色油状物質として得た。

化合物[204]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.52 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.5, 9.3 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.96 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.74 (d, J=6.3 Hz, 3H).

mass: 524, 526 (M+1)⁺.

実施例205及び206

3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド(R体又はS体のうちいずれか一方の光学異性体)[205] (以下、化合物[205]という)の合成

3- {1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ} -5- {6- [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド (化合物 [205] と異なる光学異性体) [206] (以下、化合物 [206] という)の合成

5 (1) 化合物 [196-2] 10mg をクロロホルム 4mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 8 μ L、塩化メタンスルホニル 3 μ L を加え室温で2時間攪拌した。クロロホルムを加え水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解し、メタンスルフィン酸ナトリウム 70mg を加え 70℃ にて5時間攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾
10 燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、化合物 [205] と化合物 [206] のラセミ混合物を得た。

(2) (1) で得られたラセミ混合物をAS (Chiralcel AS, ダイセル化学工業) にて、ヘキサン-エタノール+0.1%ジエチルアミンを溶出液として用い光学分割した。分析条件は、下
15 記の通りである。

分析条件:

カラム: キラルセル AS (Chiralcel AS, ダイセル化学工業)、直径 0.46mm、長さ 250mm

溶出液: ヘキサン-エタノール (60:40) + 0.1%ジエチルアミン

20 流速: 1.0mL/min

得られた溶液を減圧濃縮し、目的化合物 [206] 4.5mg (RT=9.96分) を無色油状物質として、目的化合物 [205] 5.0mg (RT=12.0分) を無色油状物質として得た。

化合物 [205] のスペクトルデータを以下に示す。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.12-7.49 (m, 7H), 5.95 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.70 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H).

mass: 522, 524 ($M+1$)⁺.

化合物 [206] のスペクトルデータを以下に示す。

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.12-7.49 (m, 7H), 5.95 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.70 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H).

mass: 522, 524 ($M+1$)⁺.

35

実施例 207

3- ((1R)-1- {2-クロロ-4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} エトキシ) -5- {6- [(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-カルボキシアミド [207] (以下、化合物 [207] という)の合成

(1) 化合物 [203-1] 104mg と化合物 [172-4] 86mg より実施例 197-(2) の方法に準じて 3- {(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボン酸メチル [207-1] (以下、化合物 [207-1] という) 248mg を淡黄色固体として得た。

(2) 化合物 [207-1] 248mg より実施例 171-(7) の方法に準じて 3- {(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [207-2] (以下、化合物 [207-2] という) 69mg を淡黄色固体として得た。

(3) 化合物 [207-2] 9mg とジメチルアミンより実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [207] 2.6mg を白色固体として得た。

化合物 [207] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=9.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.98 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.72 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

mass: 547, 549 ($M+1$)⁺.

実施例 208

3- {(1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ}-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [208] (以下、化合物 [208] という) の合成

化合物 [207-2] 9mg と *t*-ブチルアミンより実施例 50 の方法に準じて、目的化合物 [208] 2.4mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [208] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.73 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=9.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 5.98 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.03 (s, 9H).

mass: 575, 577 ($M+1$)⁺.

実施例 209

3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフエン-2-カルボキシアミド [209] (以下、化合物 [209] という)の合成

5

(1) 化合物 [197-2] 6 mg とジメチルアミンより実施例 50 の方法に準じて、3-{(1R)-1-[4-(アセチロキシメチル)-2-クロロフェニル]エトキシ}-5-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフエン-2-カルボン酸メチル [209-1] (以下、化合物 [209-1] という) 5.3 mg を淡黄色油状物質として得た。

10

(2) 化合物 [209-1] 5.3 mg から実施例 171-(7) の方法に準じて、目的化合物 [209] 4.2 mg を無色固体として得た。

化合物 [209] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.87 (brs, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.76 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).
mass: 485, 487 ($\text{M}+1$)⁺.

20

実施例 210

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}エトキシ)-5-(6-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルボキシアミド [210] (以下、化合物 [210] という)の合成

25

(1) 化合物 [197-2] 15 mg とメチルアミンより実施例 50 の方法に準じて 3-((1R)-1-[4-(アセチロキシメチル)-2-クロロフェニル]エトキシ)-5-{6-[(メチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}チオフエン-2-カルボン酸メチル [210-1] (以下、化合物 [210-1] という)を黄褐色アモルファスとして得た。

30

(2) 化合物 [210-1] から実施例 68-(1) の方法に準じて 3-((1R)-1-[4-(アセチロキシメチル)-2-クロロフェニル]エトキシ)-5-(6-{[(*t*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチル [210-2] (以下、化合物 [210-2] という) 12.3 mg を黄褐色アモルファスとして得た。

35

(3) 化合物 [210-2] から実施例 171-(7) の方法に準じて *t*-ブチル {[3-(5-(アミノカルボニル)-4-((1R)-1-[-2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]

エトキシ}-2-チエニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] メチル} メチルカルバメート [210-3] (以下、化合物 [210-3] という) 10.3 mg を無色固体として得た。

(4) 化合物 [210-3] 10 mg から実施例 205-(1) の方法に準じて t-ブチル ({3- [5-(アミノカルボニル)-4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルスルホニルメチル) メチル] フェニル} エトキシ)-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} メチル) メチルカルバメート [210-4] (以下、化合物 [210-4] という) 7.9 mg を無色固体として得た。

(5) 化合物 [210-4] 4.0 mg より実施例 189-(2) の方法に準じて、目的化合物「210」1.8 mg を無色固体として得た。

化合物 [210] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33-8.31 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 577, 579 ($M+1$)⁺.

実施例 211

4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-2-(6-{[[2-(ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [211] (以下、化合物 [211] という) の合成

(1) 3-メトキシアクロニトリル 1.66 mL と 2-アミノ-5-ヨードピリジン 2.2 g から実施例 152-(7) の方法に準じて 6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル [211-1] (以下、化合物 [211-1] という) 1.52 g を淡黄色固体として得た。

(2) 化合物 [211-1] 1.52 g を文献 (Synthesis, 1992 (12), 1219) 記載の方法に従って、N-メチルピロリドン 10 mL に溶解しビス (トリメチルシリル) スルフィド 2.83 mL、ナトリウムメトキシド 706 mg を加え室温で 30 分攪拌した。水 10 mL を加え析出した固体をろ取し、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄、減圧下乾燥し、6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボチオアミド [211-2] (以下、化合物 [211-2] という) 1.38 g を淡黄色固体として得た。

(3) 化合物 [211-2] 538 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解し、プロモマロン酸ジエチルエステル 0.84 mL 加え、60°C で 16 時間加熱し、室温で一晩攪拌した。析出した固体をろ取し、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して 4-ヒドロキシ-2-

(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [211-3] (以下、化合物 [211-3] という) 469mg を無色固体として得た。

(4) 化合物 [211-3] 469mg と (S)- α -(2-クロロフェニル) エチルアルコールから実施例 1-(4) の方法に準じて、4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-2-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [211-4] (以下、化合物 [211-4] という) 470mg を無色固体として得た。

(5) 化合物 [211-4] 340mg をテトラヒドロフラン 4mL、メタノール 4mL に溶解し、ポタシウムビニルトリフルオロボレート 117mg、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド 87mg、トリエチルアミン 0.1mL を加え、2時間加熱還流した。不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して得られた化合物 100mg をテトラヒドロフラン 5mL に溶解し、4-メチルモルホリン N-オキサイド 39mg、四酸化オスミウム (0.05M 水溶液) 0.132mL を加え室温で一晩撹拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 2mL、水 1mL に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム 160mg を加え室温で 1時間撹拌した。反応系中に水素化ホウ素ナトリウム 17mg を加え 1時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-2-(6-ヒドロキシメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [211-5] (以下、化合物 [211-5] という) 43mg を無色固体として得た。

(6) 化合物 [211-5] 10mg と N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンより実施例 209-(1)(2) の方法に準じて目的化合物 [211] 2.5mg を無色固体として得た。

化合物 [211] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.08 (brs, 1H), 6.58 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.76 (brs, 1H), 3.60 (dd, $J=16.0, 20.0\text{Hz}$, 2H), 2.69 (brs, 3H), 2.42 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

mass: 513, 515 ($M+1$)⁺.

実施例 212

4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル) エトキシ]-2-{6-[(メチルスルホニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [212] (以下、化合物 [212] という) の合成

化合物 [211-5] 10mg から実施例 205-(1) の方法に準じて目的化合物 [212] 2.

1 mg を無色固体として得た。

化合物 [212] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.47 (m, 2H), 7.34–7.26 (m, 3H), 7.10 (brs, 1H), 6.51 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (brs, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.79 (brs, 3H), 1.80 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H).

mass: 491, 493 ($M+1$)⁺.

実施例 213

- 10 2- (6-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -4- [(1R) -1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [213] (以下、化合物 [213] という) の合成

- 15 化合物 [211-4] 60 mg から実施例 101- (3) (4) の方法に準じて目的化合物 [213] 17 mg を緑色固体として得た。

化合物 [213] のスペクトルデータを以下に示す。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.22 (m, 2H), 7.08 (brs, 1H), 6.93 (dd, $J=9.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.86 (brs, 1H), 3.72 (brs, 2H), 1.78 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 414, 416 ($M+1$)⁺.

25 実施例 214

- 2- [6- (アゼチジン-3-イルオキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -4- [(1R) -1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [214] (以下、化合物 [214] という) の合成

- 30 (1) 化合物 [211-4] 150 mg と t-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートから実施例 66- (2) の方法に準じて、2- (6- { [1- (t-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-イル] オキシ} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -4- [(1R) -1- (2-クロロフェニル) エトキシ] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸メチル [214-1] (以下、化合物 [214-1] という) 18 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

35

(2) 化合物 [214-1] 18 mg から実施例 101- (4) の方法に準じて、目的化合物 [214] 4.6 mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [214] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.27 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.

0.4 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.0, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=8.0, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 1.89 (d, J=6.4 Hz, 3H).
 mass: 470, 472 (M+1)⁺.

実施例 215

4-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-2-(6-
 {[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)
 -1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [215] (以下、化合物 [215] という)の
 合成

(1) 化合物 [211-3] 452 mg と化合物 [172-4] から実施例 1-(4) の方法に準じ
 て、4-{(1R)-1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロ
 ロフェニル]エトキシ}-2-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3
 -チアゾール-5-カルボン酸エチル [215-1] (以下、化合物 [215-1] という) 1.03
 g (不純物含む) を淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [215-1] 1.03 g から実施例 211-(5) の方法に準じて 4-{(1R)-
 1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフェニル]エトキシ}
 -2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾ
 ール-5-カルボン酸エチル [215-2] (以下、化合物 [215-2] という) 97 mg を淡黄色
 油状物質として得た。

(3) 化合物 [215-2] 12 mg と 2-フルオロエチルアミンより実施例 50 の方法に準じて、
 4-{(1R)-1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフ
 ェニル]エトキシ}-2-(6-{[(2-フルオロエチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [215-3] (以下、化合物
 [215-3] という) を淡黄色油状物質として得た。

(4) 化合物 [215-3] から実施例 100 の方法に準じて、4-{(1R)-1-[4-({[t
 -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフェニル]エトキシ}-2-(6-{[(2
 -フルオロエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,
 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [215-4] (以下、化合物 [215-4] という) を淡黄
 色油状物質として得た。

(5) 化合物 [215-4] から実施例 10-(2) の方法に準じて、目的化合物 [215] 1.2
 3 mg を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [215] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.04 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.54 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.67–4.52 (m, 4H), 3.66 (dd, $J=12.0, 16.0\text{ Hz}$, 2H), 2.85–2.76 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.80 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H).

mass: 518, 520 ($M+1$)⁺.

実施例 216

- 4-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-2-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [216] (以下、化合物 [216] という)の合成

- 化合物 [215-2] 9mg とジメチルアミンより実施例 215-(3)、同 (5) の順番に、これらの工程に準じて、目的化合物 [216] 0.4mg を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [216] のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50–7.40 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.52 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.68 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.80 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H).

mass: 486, 488 ($M+1$)⁺.

25 実施例 217

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [217] (以下、化合物 [217] という)の合成

- (1) 化合物 [157-3] 289mg と化合物 [172-4] 301mg から実施例 207-(1)(2)の方法に準じて、4-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [217-1] (以下、化合物 [217-1] という) 141mg を淡黄色油状物質として得た。

35

(2) 化合物 [217-1] 10mg とメチルアミンより実施例 50の方法に準じて、目的化合物 [217] 5.5mg を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [217] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.15 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (br s, 2

H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.42 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.02 (m, 5H), 1.68 (d, J=6.3 Hz, 3H).

5 mass: 442, 444 (M+1)⁺.

実施例218

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド[218] (以下、化合物[218]という)の合成

化合物[217-1] 10mgとイソプロピルアミンより実施例50の方法に準じて、目的化合物[218] 9.4mgを淡黄色油状物質として得た。

化合物[218]のスペクトルデータを以下に示す。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.20 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.61 (brs, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.79 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.23 (dd, J=6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.44 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 1.69 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 6H).

20 mass: 470, 472 (M+1)⁺.

実施例219

25 4-[(1R)-1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド[219] (以下、化合物[219]という)の合成

化合物[217-1] 10mgと2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールより実施例50の方法に準じて、目的化合物[219] 4.3mgを淡黄色油状物質として得た。

30 化合物[219]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.72 (dd, J=1.0, 6.8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.37 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.49 (brs, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 6H).

35 mass: 500, 502 (M+1)⁺.

実施例220

4-{(1R)-1-[4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]}

ル] エトキシ} - 2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [220] (以下、化合物 [220] という)の合成

(1) 化合物 [157-3] 100mg と化合物 [168-5] 125mg から実施例 207-(1)

5 (2) の方法に準じて、4- {(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヒドロキシメチル) フェニル] エトキシ} - 2-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [220-1] (以下、化合物 [220-1] という) 13mg を淡黄色固体として得た。

10 (2) 化合物 [220-1] 6mg と t-ブチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [220] を淡黄色固体として得た。

化合物 [220] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : : 9.33 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.64-8.60 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (dt, J=1.2, 6.8Hz, 1H), 7.13 (brss, 1H), 7.11 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.51 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.9-4.08 (m, 2H), 1.73 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

20 mass : 516 (M+1)⁺.

実施例 221

4- {(1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} エトキシ} - 2- [6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] - 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [221] (以下、化合物 [221] という)の合成

(1) 化合物 [215-2] 106mg をピリジン 0.5mL に溶解し、氷冷下で無水酢酸 0.5mL を加え室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 3mL に溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液、1M) 1.0mL を加えた。室温で一晩攪拌した後に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィにて精製し、2- {6-[(アセトキシ)メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} - 4- {(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル] エトキシ} - 1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [221-1] (以下、化合物 [221-1] という) 39mg を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [221-1] 13mg とジメチルアミンより実施例 209 の方法に準じて、目的化合物 [221] 4.6mg を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [2 2 1] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (m, 2H),
 7.49 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (br
 s, 1H), 7.05 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.
 79 (br s, 1H), 4.58 (dd, $J=12.0, 16.0\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (d, J
 $=12.0\text{ Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.
 85 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H).
 mass: 486, 488 ($M+1$)⁺.

実施例 2 2 2

4- {(1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニ
 ル]エトキシ}-2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]-
 1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド [2 2 2] (以下、化合物 [2 2 2] という)の合成

(1) 化合物 [2 1 1-3] 900mg と化合物 [1 6 8-5] 750mg から実施例 1-(4) の
 方法に準じて、4- {(1R)-1-[4-({[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]
 -2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-2-(6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピ
 リジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [2 2 2-1] (以下、化合物 [2
 2 2-1] という) 1.8g (不純物含む) を黄色固体として得た。

(2) 化合物 [2 2 2-1] 1.8g から実施例 2 1 1-(5) の方法に準じて、4- {(1R)-
 1-[4-({[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フ
 ェニル]エトキシ}-2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]
 -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [2 2 2-2] (以下、化合物 [2 2 2-2] という)
 486mg を黄色固体として得た。

(3) 化合物 [2 2 2-2] から実施例 2 2 1-(1) の方法に準じて、2- {6-[(アセトキシ)
 メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-4- {(1R)-1-[2-(ジフルオロ
 メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-1, 3-チアゾール-5-カルボン
 酸エチル [2 2 2-3] (以下、化合物 [2 2 2-3] という) 486mg を黄色固体として得た。

(4) 化合物 [2 2 2-3] と *t*-ブチルアミンから実施例 2 0 9 の方法に準じて目的化合物 [2 2
 2] 4.6mg を黄色固体として得た。

化合物 [2 2 2] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.30 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.51
 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.78-7.
 84 (m, 3H), 7.62 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.
 48 (m, 1H), 7.29 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.50 (q,

$J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (s, 2H), $4.07 - 4.10$ (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.32 (s, 9H).
 mass : 546 ($M+1$)⁺.

5

実施例 223

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [223] (以下、化合物 [223] という)の合成

10

(1) 化合物 [215-2] 296 mg から実施例 210-(4)、同 (3) の順番に、これらの工程に準じて、4-((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [223-1] (以下、化合物 [223-1] という) 30 mg を淡黄色油状物質として得た。

15

(2) 化合物 [223-1] とジメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [223] を無色固体として得た。

化合物 [223] のスペクトルデータを以下に示す。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), $7.45 - 7.38$ (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.52 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.79 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

25

mass : 548 , 550 ($M+1$)⁺.

実施例 224

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [224] (以下、化合物 [224] という)の合成

30

化合物 [223-1] とメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [224] を無色固体として得た。

化合物 [224] のスペクトルデータを以下に示す。

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), $7.50 - 7.40$ (m, 3H), $7.25 - 7.15$ (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

mass : 534, 536 (M+1)⁺.

実施例 225

5 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド[225] (以下、化合物[225]という)の合成

10 (1) t-ブチル(5-メチルピラジン-2-イル)カルバメート10gを四塩化炭素100mLに溶解し、N-ブロモスクシンイミド16.9g、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル1.97gを加え窒素雰囲気下90℃で一晩撹拌した。不溶物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル120mLに溶解し、酢酸カリウム9.4g、18-クラウン-6を633mg加え室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン100mL、メタノール201mLに溶解し、氷冷下で1.0M水酸化ナトリウム水溶液
15 を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド80mLに溶解し、イミダゾール3.9gを加え、氷冷下でt-ブチルジフェニルシリルクロライド8.7mLを加えた。室温で3時間撹拌し、氷水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ
20 過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製しt-ブチル[5-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]カルバメート[225-1] (以下、化合物[225-1]という)12.9gを淡黄色油状物質として得た。

25 (2) 化合物[225-1]3gをクロロホルム25mLに溶解しトリフルオロ酢酸10mLを加え室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-アミン[225-2] (以下、化合物[225-2]という)1.6gを淡黄色油状物質として得た。

30 (3) 化合物[152-6Z]836mgと化合物[225-2]から実施例152-(7)の方法に準じて、5-[6-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボン酸t-ブチル[225-3] (以下、化合物[225-3]という)1.0gを褐色油状物質
35 として得た。

(4) 化合物[225-3]550mgをクロロホルム10mLに溶解しトリフルオロ酢酸5mLを加え室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣から実施

例 8 の方法に準じて、5-[6-([t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]-3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド[225-4](以下、化合物[225-4]という)420mgを褐色油状物質として得た。

5

(5) 化合物[225-4]420mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン溶液、1M)0.76mLを加えた。室温で1時間攪拌した後に、酢酸エチルを加え、リン酸バッファー(pH6.8)、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド[225-5](以下、化合物[225-5]という)126mgを淡黄色油状物質として得た。

10

15

(6) 化合物[225-5]12mgとジメチルアミンより実施例50の方法に準じて目的化合物[225]7.0mgを淡黄色油状物質として得た。

化合物[225]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.10-5.82 (brs, 1H), 5.92 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 3H).

20

mass: 456, 457 (M+1)⁺.

実施例226

25

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-{[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド[226](以下、化合物[226]という)の合成

化合物[225-5]10mgと2-フルオロエチルアミンより実施例215-(3)(4)の方法に準じて、目的化合物[226]2.5mgを淡黄色固体として得た。

30

化合物[226]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (dd, J=2.0, 7.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.0, 7.5Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.94 (q, J=8.0Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 4.62 (dt, J=5.0, 4.8Hz, 2H), 3.79 (dd, J=14, 1.7Hz, 2H), 2.87 (dt, J=5.0, 2.8Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (d, J=8.0Hz, 3H).

35

mass: 488, 490 (M+1)⁺.

実施例 2 2 7

3- { (1R) -1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エトキシ } -5- { 6- [(ジメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル } チオフェン-2-カルボキシアミド [2 2 7] (以下、化合物 [2 2 7] という)の合成

(1) エチルビニルエーテル 8 6 5 m g と化合物 [2 2 5-2] 2. 9 g から実施例 1 5 2- (7) の方法に準じて、6- ([t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン [2 2 7-1] (以下、化合物 [2 2 7-1] という) 2. 0 4 g を淡褐色油状物質として得た。

(2) 化合物 [2 2 7-1] 1. 8 g から実施例 1- (1) (2) (3) の方法に準じて、5- [6- ([t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] -3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸メチル [2 2 7-2] (以下、化合物 [2 2 7-2] という) 1. 0 1 g を無色固体として得た。

(3) 化合物 [2 2 7-2] 1 0 0 m g と化合物 [1 9 6-1] から実施例 2 0 の方法に準じて、3- { (1R) -1- (2-ジフルオロメトキシ) フェニル } エトキシ } -5- [6- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] チオフェン-2-カルボキシアミド [2 2 7-3] (以下、化合物 [2 2 7-3] という) 3 5 m g を無色固体として得た。

(4) 化合物 [2 2 7-3] 1 0 m g とジメチルアミンから実施例 5 0 の方法に準じて目的化合物 [2 2 7] を無色固体として得た。

化合物 [2 2 7] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 1 1 (s, 1H), 8. 2 4 (s, 1H), 7. 8 6 (s, 1H), 7. 5 2-7. 1 6 (m, 5H), 6. 8 9 (s, 1H), 6. 6 9 (t, J=8 0 Hz, 1H), 5. 8 9 (q, J=8. 0 Hz, 1H), 5. 8 5-5. 7 5 (br, 1H), 3. 5 8 (s, 2H), 2. 3 2 (s, 6H), 1. 7 8 (d, J=8. 0 Hz, 3H).

mass: 4 8 8 (M+1)⁺.

実施例 2 2 8

3- ((1R) -1- { 2-クロロ-4- [(メチルアミノ) メチル] フェニル } エトキシ) -5- イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [2 2 8] (以下、化合物 [2 2 8] という)の合成

(1) エチルビニルエーテルと 2-アミノピラジンから実施例 2 2 7- (1) (2) の方法に準じて、3-ヒドロキシ-5-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [2 2 8-1] (以下、化合物 [2 2 8-1] という)を茶褐色固体として得た。

(2) 化合物 [2 2 8-1] 1 1 7 m g と化合物 [1 7 2-4] 1 5 3 m g から実施例 2 0 の方法に

準じて、3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[228-2] (以下、化合物[228-2]という)50mgを淡黄色油状物質として得た。

- 5 (3) 化合物[228-2]16mgとメチルアミンから実施例50の方法に準じて目的化合物[228]6mgを淡黄色油状物質として得た。

化合物[228]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.18 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.89 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.85-5.75 (bs, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.78 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 442, 444 ($M+1$)⁺.

15 実施例229

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[229] (以下、化合物[229]という)の合成

- 20 化合物[228-2]10mgとイソプロピルアミンから実施例50の方法に準じて目的化合物[229]6mgを淡黄色油状物質として得た。

化合物[229]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=4.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.89 (q, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.85-5.75 (br, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.83 (sept, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H).

mass: 470, 472 ($M+1$)⁺.

30 実施例230

3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド[230] (以下、化合物[230]という)の合成

- 35 (1) 化合物[227-2]100mgと化合物[202-1]52mgから実施例197-(2)の方法に準じて、3-((1R)-1-{4-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]チオフェン-2-カルボン酸メチル[230-1] (以下、化合物[230-1]という)50mgを淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [230-1] 50mg と N-メチルピペラジンから実施例 50 の方法に準じて、3-
 ((1R)-1-{4-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-{6-
 -[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}チ
 5 オフェン-2-カルボン酸メチル [230-2] (以下、化合物 [230-2] という) 30mg を淡
 黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [230-2] 30mg から実施例 171-(7) の方法に準じて目的化合物 [230]
 16.8mg を淡黄色固体として得た。

10 化合物 [230] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H),
 8.10 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.
 39 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (b
 rs, 1H), 6.02 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.45 (s,
 15 2H), 3.64 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.53-2.32 (br, 8H), 2.14 (s,
 3H), 1.72 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).
 mass: 541, 543 ($M+1$)⁺.

実施例 231

20 3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-
 -[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]チオフェン-2-カル
 ボキシアミド [231] (以下、化合物 [231] という) の合成

化合物 [227-2] 70mg と化合物 [202-1] 43mg から実施例 197-(2)(3)(4)
 25 の方法に準じて目的化合物 [231] 10.5mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [231] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.13 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H),
 8.16 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.
 76 (d, 1.6Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s,
 30 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.04 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=1.$
 8Hz, 2H), 4.24 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 6H), 1.
 74 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).
 mass: 486, 488 ($M+1$)⁺.

35 実施例 232

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-
 -{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}チオフェン
 -2-カルボキシアミド [232] (以下、化合物 [232] という) の合成

化合物 [230-1] 53 mg から実施例 210-(4)、同 (3)、同 (1) の順番に、これらの工程に準じて、目的化合物 [232] 9.9 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [232] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.19 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.3, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.05 (q, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 1.74 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 548, 550 ($M+1$)⁺.

実施例 233

4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [233] (以下、化合物 [233] という)の合成

(1) 2-アミノピラジン 10 g をクロロホルム 600 mL に溶解し、N-ブロモスクシンイミド 18.8 g を加え 0°C で一晩撹拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、2-アミノ-5-ブromoピラジン [233-1] (以下、化合物 [233-1] という) 13.5 g を淡黄色固体として得た。

(2) 化合物 [233-1] から実施例 211-(1)(2)(3)の方法に準じて、2-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [233-2] (以下、化合物 [233-2] という)を淡黄色固体として得た。

(3) 化合物 [233-2] 360 mg と (S)- α -1-クロロフェニルエチルアルコール 171 mg から実施例 1-(4)の方法に準じて、2-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [233-3] (以下、化合物 [233-3] という) 525 mg を褐色油状物質として得た。

(4) 化合物 [233-3] から実施例 211-(5)の方法に準じて、4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [233-4] (以下、化合物 [233-4] という)を褐色油状物質として得た。

(5) 化合物 [233-4] とジメチルアミンから実施例 209の方法に準じて、目的化合物 [233] を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [233] のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),
7.49 (dd, $J=2.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.
33—7.28 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.61 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.
74 (br s, 1H), 3.73 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=14$ Hz, 1H),
2.37 (s, 6H), 1.83 (d, $J=8.0$ Hz, 3H).

mass: 457, 459 ($M+1$)⁺.

実施例 234

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-
イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド[234]
(以下、化合物[234]という)の合成

(1) 3-メトキシアクロニトリルと2-アミノ-ピラジン2.3 gから実施例211-(1)(2)
(3)の方法に準じて、4-ヒドロキシ-2-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル-1, 3-
チアゾール-5-カルボン酸エチル[234-1](以下、化合物[234-1]という)127 m
gを淡黄色固体として得た。

(2) 化合物[234-1]116 mgと化合物[172-4]より実施例20の方法に準じて、4-
{((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-2-イミダゾ
[1, 2-a]ピラジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド[234-2]1
0 mgを淡黄色油状物質として得た。

(3) 化合物[234-2]10 mgとメチルアミンから実施例50の方法に準じて目的化合物[2
34]を無色固体として得た。
化合物[234]のスペクトルデータを以下に示す。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.99 (dd, $J=4.0$, 8.0 Hz, 1
H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39
(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12—7.06 (br, 1H),
6.49 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.77—5.68 (br, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.
41 (s, 3H), 1.79 (d, $J=8.0$ Hz, 3H).
mass: 443, 445 ($M+1$)⁺.

実施例 235

4-{((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-2-{6-
[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1,
3-チアゾール-5-カルボキシアミド[235](以下、化合物[235]という)の合成

(1) 化合物[233-2]500 mgと化合物[172-4]450 mgから実施例1-(4)の
方法に準じて、2-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-{((1R)-

1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフェニル]エトキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル[235-1] (以下、化合物[235-1]という) 823mgを褐色油状物質として得た。

- 5 (2) 化合物[235-1] 823mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、トリブチル(ビニル)チン445 μ L、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 150mgを加え、100°Cで6時間加熱撹拌した。フッ化カリウム(4.8g)水溶液(10mL)を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製したものをテトラ
- 10 ヒドロフラン10mL、エタノール10mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液を10mL加え一晩撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド
- 15 20mLに溶解し、塩化アンモニウム250mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール250mg、ジイソプロピルエチルアミン640 μ L、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド350mgを加え、室温にて一晩撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた
- 20 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して得られた化合物152mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、4-メチルモルホリン N-オキサイド60mg、四酸化オスミウム(0.1M水溶液) 0.10mL加え室温で一晩撹拌した。クロロホルムを加え、10%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール8mL、水1mLに溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム120mgを加え室温で一晩撹拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、4-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-2-(6
- 25 -ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド[235-2] (以下、化合物[235-2]という) 99mgを褐色油状物質として得た。

(3) 化合物[235-2] 5mgとN-メチルピペラジンより実施例109の方法に準じて、目的化合物[235] 2.3mgを淡黄色固体として得た。

- 30 化合物[235]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.37 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.84 (brs, 1H), 4.75 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.09-1.89 (brs, 8H), 2.49 (brs, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).

mass: 542, 544 ($M+1$) $^+$.

実施例236

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-
 {6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-
 チアゾール-5-カルボキシアミド[236] (以下、化合物[236]という)の合成

(1) 化合物[235-1] 823mgから実施例211-(5)の方法に準じて、4-((1R)-
 1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフェニル]エトキシ)-
 2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-1,3-チア
 ザール-5-カルボン酸エチル[236-1] (以下、化合物[236-1]という) 99mgを黄色
 油状物質として得た。

(2) 化合物[236-1] 99mgから実施例205-(1)の方法に準じて、4-((1R)-
 1-[4-({[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-クロロフェニル]エトキシ)-
 2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-
 チアゾール-5-カルボン酸エチル[236-2] (以下、化合物[236-2]という) 57mg
 を淡黄色油状物質として得た。

(3) 化合物[236-2] 57mgから実施例10-(2)の方法に準じて、4-((1R)-1-
 [2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-2-{6-[(メチルスルホニ
 ル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシ
 アミド[236-3] (以下、化合物[236-3]という) 23mgを淡黄色油状物質として得た。

(4) 化合物[236-3] 5mgとジメチルアミンから実施例50の方法に準じて、目的化合物[2
 36] 4mgを淡黄色固体として得た。

化合物[236]のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.13 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H),
 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H),
 7.12 (brs, 1H), 6.52 (q, J=8.0Hz, 1H), 5.90 (brs, 1H), 4.52
 (s, 2H), 3.39 (dd, J=13, 16Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.22 (s, 6
 H), 1.80 (d, J=8.0Hz, 3H).

mass: 549, 551 (M+1)⁺.

実施例237

4-((1R)-1-{4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-
 2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-
 チアゾール-5-カルボキシアミド[237] (以下、化合物[237]という)の合成

化合物[236-3] 5mgとt-ブチルアミンから実施例50の方法に準じて目的化合物[237]
 1.3mgを淡黄色固体として得た。

化合物[237]のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.54 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 9H).

mass : 577, 579 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 238

4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [238] (以下、化合物 [238] という)の合成

(1) 化合物 [236-1] 97mg をクロロホルム 1mL に溶解し、氷冷下で、ジイソプロピルエチルアミン 0.03mL、塩化ベンゾイル 0.02mL を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 1mL に溶解し、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液、1M) 0.3mL を加えた。室温で 1 時間撹拌した後に、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-{6-[(ベンゾイルオキシ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-4-[(1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル [238-1] (以下、化合物 [238-1] という) 63mg を淡黄色油状物質として得た。

(2) 化合物 [238-1] 10mg とジメチルアミンより実施例 209 の方法に準じて化合物 [238] 6mg を淡黄色固体として得た。

化合物 [238] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.33 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.82 (brs, 1H), 4.78 (dd, $J=12, 20\text{Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 2.23 (brs, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).
mass : 487, 489 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 239

4-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-2-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド [239] (以下、化合物 [239] という)の合成

化合物 [233-2] 800mg と化合物 [168-5] 760mg から実施例 235 の方法に準じて、目的化合物 [239] を淡黄色固体として得た。

化合物 [239] のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),
7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
7.13 (brs, 1H), 6.80 (dd, $J=7.2, 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (brs, 1H),
6.41 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.94 (d,
10 $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.59—2.43 (brs, 9H), 2.
33 (s, 3H), 1.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H).
mass: 573 ($M+1$)⁺.

実施例 240 241

- 3-[(1S)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-
15 -a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [240] (以下、化合物 [240]
という) の合成

3-[(2R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエトキシ]-5-イミダゾ [1, 2-
-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [241] (以下、化合物 [241]
という) の合成

- 20 (1) 水素化アルミニウムリチウム 813mg をテトラヒドロフラン 30mL に溶解し、(R)-2-
クロロマンデル酸 2.0g を加え 60℃ で 7 時間攪拌した。室温に戻し、無水硫酸ナトリウム 10
水和物 2.5g を加え 3 時間攪拌し、不溶物をろ過した。ろ液を 2N 塩酸、飽和食塩水にて洗浄し、無
水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を N, N-ジメチ
25 ルホルムアミド 20mL に溶解し、イミダゾール 1.5g、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド 1.
19g を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸
ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマ
トグラフィーにて精製して、(1R)-2-{[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-1-(2-
クロロフェニル) エタノール [240-1] (以下、化合物 [240-1] という) と (2R)-2-
30 -{[*t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-2-(2-クロロフェニル) エタノール [241
-1] (以下、化合物 [241-1] という) の混合物 1.98g を得た。

- (2) 化合物 [1-3] 27mg と化合物 [240-1]、化合物 [241-1] から実施例 20 の
方法に準じて、目的化合物 [240] 10.7mg を無色油状物質として、目的化合物 [241] 2.
35 0mg を無色油状物質として得た。

化合物 [240] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.39 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H),
7.78 (brs, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.56—7.49 (m, 2H),
7.40—7.33 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 (m, 1

H), 5.59 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.88–3.77 (m, 2H).

mass : 414, 416 ($M+1$)⁺.

化合物 [241] のスペクトルデータを以下に示す。

5 ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 8.74 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71–7.67 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.47–7.33 (m, 4H), 7.11–7.06 (m, 2H), 6.20 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 1H).

mass : 414, 416 ($M+1$)⁺.

10

実施例 242

3-[(2-クロロフェニル)(シクロプロピル)メトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [242] (以下、化合物 [242] という)の合成

15

(1) 2-クロロベンズアルデヒド 233 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、窒素雰囲気下で 78°C でシクロプロピルマグネシウムブロマイドを滴下した。同温度で 4 時間、室温で一晩攪拌し、水、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、(2-クロロフェニル)(シクロプロピル)メタノール [242-1] (以下、化合物 [242-1] という) 492 mg を淡黄色油状物質として得た。

20

(2) 化合物 [1-3] 93 mg と化合物 [242-1] 62 mg から実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [242] 80 mg を無色油状物質として得た。

25 化合物 [242] のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.25 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=1.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.35–7.23 (m, 4H), 6.87 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 0.80–0.53 (m, 4H).

30

mass : 424, 426 ($M+1$)⁺.

実施例 243

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド [243] (以下、化合物 [243] という)の合成

35

(1) 3-アミノ-6-クロロピリダジン 2.0 g をヨウ化水素酸 (55% 水溶液) 16 mL に溶解し、100°C で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。

得られた固体をメタノール60mLに溶解し、水酸化ナトリウム650mgを加え、10分間加熱した。室温に戻し溶媒留去し、残渣に水70mLを加え攪拌した。析出した固体をろ取して、水、ジエチルエーテルで洗浄し減圧下乾燥して、3-アミノ-6-ヨードピラジン〔243-1〕(以下、化合物〔243-1〕という)2.73gを淡黄色固体として得た。

5

(2) 化合物〔152-6Z〕275mgと化合物〔243-1〕307mgから実施例152-(7)の方法に準じて、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-(6-ヨードイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-イル)チオフェン-2-カルボン酸t-ブチル〔243-2〕(以下、化合物〔243-2〕という)212mgを得た。

10

(3) 化合物〔243-2〕100mgから実施例45の方法に準じて、3-{5-(ブトキシカルボニル)-4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-2-チエニル}イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル〔243-3〕(以下、化合物〔243-3〕という)66mgを淡黄色固体として得た。

15

(4) 化合物〔243-3〕66mgから実施例48の方法に準じて、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-イル]チオフェン-2-カルボン酸t-ブチル〔243-4〕(以下、化合物〔243-4〕という)29mgを淡黄色固体として得た。

20

(5) 化合物〔243-4〕29mgから実施例143-(7)の方法に準じて、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド〔243-5〕(以下、化合物〔243-5〕という)13mgを淡黄色固体として得た。

25

(6) 化合物〔243-5〕6.5mgから実施例205-(i)の方法に準じて、目的化合物〔243〕3mgを無色固体として得た。

化合物〔243〕のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.25 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 5.91 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.85-5.75 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

mass: 491, 493 ($M+1$)⁺.

35 実施例244

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(ジメチルアミノ)メチル]イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド〔244〕(以下、化合物〔244〕という)の合成

化合物 [243-5] 6.5 mg とジメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて、目的化合物 [244] 5 mg を無色固体として得た。

化合物 [244] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50-7.25 (m, 7H), 5.92 (q, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.85-5.75 (br, 1H), 3.70 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H).

mass: 456, 458 ($M+1$)⁺.

10 実施例 245

3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [245] (以下、化合物 [245] という)の合成

(1) 化合物 [152-6Z] 30 mg と 2-アミノピリミジンから実施例 152-(7)の方法に準じて、3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸 t-ブチル [245-1] (以下、化合物 [245-1] という) 8.2 mg を無色固体として得た。

(2) 化合物 [245-1] 8 mg から実施例 143-(7)の方法に準じて、目的化合物 [245] 4 mg を無色固体として得た。

化合物 [245] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.61-8.58 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.94 (dd, $J=4.4, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.85-5.75 (br, 1H), 1.78 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

mass: 399, 401 ($M+1$)⁺.

実施例 246

3-((1R)-1-{4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [246] (以下、化合物 [246] という)の合成

(1) 塩化アルミニウム 4 g を塩化メチレン 50 mL に溶解しアセチルクロライド 2.14 mL を加え、窒素雰囲気下 15 分間攪拌した。1-ブロモ-3-メチルベンゼン 4.0 g を加え、一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を CO_2 ガスが出なくなるまでゆっくり滴下した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)エタノン [246-1] (以下、化合物 [246-1] という)と 1-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)エタノン [246-2] (以下、化合物 [246-2] という)の混合物 4.56 g を無色油状混合物として得た。

(2) 化合物 [246-1] と化合物 [246-2] の混合物 4.54 g から実施例 168-(5) の方法に準じて、(1S)-1-(4-ブromo-2-メチルフェニル) エタノール [246-3] (以下、化合物 [246-3] という) 2.65 g を無色固体として得た。

5

(3) 化合物 [246-3] 2.65 g をメタノール 30 mL と N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL の混合溶媒に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 4.3 mL と [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタン付加体 1 g を加え、一酸化炭素雰囲気下 90°C で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、セライトろ過後、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル安息香酸メチル [246-4] (以下、化合物 [246-4] という) 1.51 g を無色油状物として得た。

10

(4) 化合物 [246-4] 1.51 g をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、テトラヒドロほう酸リチウム 680 mg を加え、窒素雰囲気下 80°C で一晩加熱還流した。反応液を室温に戻し、水をゆっくり加え、塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル] エタノール [246-5] (以下、化合物 [246-5] という) 1.19 g を無色油状物として得た。

20

(5) 化合物 [246-5] 1.19 g をクロロホルム 50 mL に溶解し、窒素雰囲気下 0°C でベンゾイルクロライド 0.90 mL、2, 4, 6-コリジン 1.9 mL を加え、室温で一晩撹拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチルベンジルベンゾエート [246-6] (以下、化合物 [246-6] という) 1.37 g を無色油状物として得た。

25

(6) 化合物 [1-3] 200 mg と化合物 [246-6] 220 mg から実施例 1-(4) の方法に準じて 3-((1R)-1-{4-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-2-メチルフェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [246-7] (以下、化合物 [246-7] という) 225 mg を黄色油状物質として得た。

30

(7) 化合物 [246-7] 225 mg と t-ブチルアミンから実施例 210-(3)、同 (1) の順番に、これらの工程に準じて、目的化合物 [246] 11.6 mg を淡黄色固体として得た。化合物 [246] のスペクトルデータを以下に示す。

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.09 (br

s, 1H), 5.56 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, J=8.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H).

mass: 463 (M+1)⁺.

5 実施例247

3-(1R)-1-{2-シクロプロピル-4-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[247] (以下、化合物[247]という)の合成

- 10 (1) 3-ブロモ-4-メチル安息香酸10gをメタノール100mLに溶解し、0℃にて塩化チオニル10mLを加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、濃縮した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不要物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル[247-1] (以下、化合物[247-1]という)8.7gを無色油状物質として得た。

15

(2) 化合物[247-1]8.7gをトルエン50mLに溶解し、水10mL、酢酸パラジウム(I)450mg、トリシクロヘキシルホスフィン1.06g、リン酸カリウム28.2g、シクロプロピルボロン酸4.2gを順に加え、100℃にて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルを加え洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチル[247-1] (以下、化合物[247-2]という)7.5gを淡黄色油状物質として得た。

20

(3) 化合物[247-2]3.0gを四塩化炭素60mLに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド7.0g、過酸化ベンゾイル230mgを加え、95℃にて一晩攪拌した。亜硫酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-シクロプロピル-4-モノブロモメチル安息香酸メチル[247-3] (以下、化合物[247-3]という)2.7gを淡黄色油状物質として得た。

25

30

(4) 化合物[247-3]2.7gをアセトニトリル100mLに溶解し、酢酸カリウム2.0g、18-クラウン-6を500mg加え、90℃で二時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール100mLに溶解し、ナトリウムメトキシドを1.0g加え一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-シクロプロピル-4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル[247-4] (以下、化合物[247-4]という)948mgを淡黄色油状物質として得た。

35

(5) 化合物 [247-4] 948 mg から実施例 151-(2) の方法に準じて 3-シクロプロピル-4-ホルミル-安息香酸メチル [247-5] (以下、化合物 [247-5] という) 886 mg を淡黄色油状物質として得た。

5 (6) 化合物 [247-5] 486 mg から実施例 39-(2) の方法に準じて 3-シクロプロピル-4-(1-ヒドロキシエチル)-安息香酸メチル [247-6] (以下、化合物 [247-6] という) 342 mg を淡黄色油状物質として得た。

10 (7) 化合物 [247-6] 664 mg から実施例 172-(3) の方法に準じて 1-ヒドロキシメチル-3-シクロプロピル-4-(1-ヒドロキシエチル)-ベンゼン [247-7] (以下、化合物 [247-7] という) 624 mg を淡黄色油状物質として得た。

15 (8) 化合物 [247-7] 624 mg をクロロホルム 20 mL に溶解し、0℃にて 2, 4, 6-コリジン 643 μL、塩化ベンゾイル 377 μL を加え、同温にて 3 時間攪拌した。室温まで昇温し一晚攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-シクロプロピル-4-(1-ヒドロキシエチル)-ベンジルベンゾエート [247-8] (以下、化合物 [247-8] という) 657 mg を淡黄色油状物質として得た。

20 (9) 化合物 [247-8] 657 mg から実施例 151-(2) の方法に準じて 4-アセチル-3-シクロプロピルベンジルベンゾエート [247-9] (以下、化合物 [247-9] という) 624 mg を淡黄色油状物質として得た。

25 (10) 化合物 [247-9] 763 mg から実施例 168-(5) の方法に準じて、3-シクロプロピル-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ベンジルベンゾエート [247-10] (以下、化合物 [247-10] という) 733 mg を淡黄色油状物質として得た。

30 (11) 化合物 [247-10] 124 mg と化合物 [1-3] 115 mg から、実施例 1-(4) の方法に準じて 3-((1R)-1-{4-[(ベンゾイロキシ)メチル]-2-シクロプロピルフェニル}エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [247-11] (以下、化合物 [247-11] という) を得た。

(12) 化合物 [247-11] とイソプロピルアミンから実施例 246-(7) の方法に準じて目的化合物 [247] 34.8 mg を塩酸塩として得た。化合物のスペクトルデータを以下に示す。
 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.68 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (br, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.06 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.20 (q, J=4.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.61 (spt, J=6.0 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.

7.2 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.0–0.8 (m, 1H), 0.93 (d, $J=8.0$ Hz, 6H), 0.75–0.55 (m, 4H).

mass : 475 ($M+1$)⁺.

5 実施例 248

3-{(1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [248] (以下、化合物 [248] という)の合成

- 1) (1) 4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチル 140 mg より、実施例 168-(2)に記載の方法に従って4-ブロモ-3-ホルミル安息香酸メチル [248-1] (以下、化合物 [248-1] という) 102 mg を白色固体として得た。

- 5 (2) 化合物 [1-3] 4.36 g をクロロホルム 100 mL に溶解し、0℃にてジエチルアミノ硫酸トリフルオリド 5.00 mL を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。反応混合物をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し4-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル [248-2] (以下、化合物 [248-2] という) 4.35 g を白色固体として得た。

- 3 (3) 化合物 [248-2] 4.45 g より、実施例 172-(3)に記載の方法に従って[4-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)フェニル]メタノール [248-3] (以下、化合物 [248-3] という) 3.38 g を無色油状物質として得た。

- 5 (4) 化合物 [248-3] 3.38 g をクロロホルム 50 mL に溶解し、0℃に冷却した後、トリエチルアミン 4.00 mL、塩化ベンゾイル 2.00 mL を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)ベンジルベンゾエート [248-4] (以下、化合物 [248-4] という) 4.92 g を無色油状物質として得た。

- 5 (5) 化合物 [248-4] 4.58 g をアセトニトリル 60 mL に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)すず 4.85 mL、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 940 mg を加え、アルゴン雰囲気下、13時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、不溶物をセライトにて濾別し、濾液を濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにて精製し、3-(ジフルオロメチル)-4-(1-エトキシビニル)ベンジルベンゾエート [248-5] (以下、化合物 [248-5] という) 3.86 g を無色油状物質として得た。

- 6 (6) 化合物 [248-5] 4.0 g を90%酢酸水溶液に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応

混合物を濃縮した後、クロマトグラフィーにて精製し、4-アセチル-3-(ジフルオロメチル)ベンジルベンゾエート[248-6](以下、化合物[248-6]という)3.05gを無色油状物質として得た。

5 (7) 化合物[248-6]3.05gより、実施例168-(5)に記載の方法に従って、3-(ジフルオロメチル)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ベンジルベンゾエート[248-7](以下、化合物[248-7]という)2.35gを無色油状物質として得た。

10 (8) 化合物[248-7]40mgと化合物[1-3]から、実施例1-(4)に記載の方法に従って、メチル3-{(1R)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)メチル]-2-(ジフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシレート[248-8](以下、化合物[248-8]という)85mgを無色油状物質として得た。

15 (9) 化合物[248-8]85mgより、実施例171-(7)に記載の方法に従って、3-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメチル)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[248-9](以下、化合物[248-9]という)67mgを無色アモルファス状物質として得た。

20 (10) 化合物[248-9]22mgより、実施例50に記載の方法に従って、目的化合物[248]の塩酸塩16mgを無色アモルファス状物質として得た。

化合物[248]のスペクトルデータを以下に示す。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.18 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H), 8.77 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.81 (m, 5H), 7.51 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 6.11 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.35 (s, 9H).
mass: 499 ($M+1$) $^+$.

30

実施例249

3-[(1R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド[249](以下、化合物[249]という)の合成

35

(1) 油性水素化ナトリウム132mgをヘキサンにて洗浄し、テトラヒドロフラン5mLを加え、化合物[172-4]870mgのテトラヒドロフラン溶液5mLを滴下した。室温で2時間攪拌し、クロロメチルメチルエーテル228 μL を加え、室温で4時間、50 $^{\circ}\text{C}$ で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、

ろ液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン5 mLに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン溶液、1 M）3 mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、{3-クロロ-4-[(1S)-1-(メトキシメトキシ)エチル]フェニル}メタノール[249-1]（以下、化合物[249-1]という）550 mgを無色油状物質として得た。

（2）化合物[249-1] 550 mgをクロロホルム10 mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン833 μ Lを加え塩化メタンスルホン278 μ Lを滴下した。室温で30分攪拌し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド5 mLに溶解しシアン化カリウム306 mgを加えた。室温で5時間攪拌して反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、{3-クロロ-4-[(1S)-1-(メトキシメトキシ)エチル]フェニル}アセトニトリル[249-2]（以下、化合物[249-2]という）354 mgを無色油状物質として得た。

（3）化合物[249-2]をメタノール4 mL、水1 mLに溶解し、5 N水酸化ナトリウム水溶液1 mLを加えた。室温で一晩攪拌し1 N塩酸水溶液で中和した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、窒素雰囲気下で水素化リチウムアルミニウム111 mgのテトラヒドロフラン溶液に加えた。60°Cで4時間攪拌して、水、1 N塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、2-{3-クロロ-4-[(1S)-1-(メトキシメトキシ)エチル]フェニル}エタノール[249-3]（以下、化合物[249-3]という）241 mgを無色油状物質として得た。

（4）化合物[249-3] 241 mgをクロロホルム5 mLに溶解し、ピリジン241 μ L、塩化ベンゾイル232 μ Lを加え室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン5 mLに溶解し、ブロモトリメチルシラン133 μ Lを加え、0°Cで一晩攪拌した。テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン溶液、1 M）1 mLを加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、2-{3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}エチルベンゾエート[249-4]（以下、化合物[249-4]という）77 mgを無色油状物質として得た。

（5）化合物[1-3] 70 mgと化合物[249-4] 77 mgから実施例1-（4）の方法に準じて3-{(1R)-1-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル[249-5]（以

下、化合物 [249-5] という) 40 mg を無色油状物質として得た。

(6) 化合物 [249-5] 40 mg から実施例 171-(7) の方法に準じて目的化合物 [249-13 mg] を無色固体として得た。

5 化合物 [249] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 6.92 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.87 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (br, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.84 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.76 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H)
 10 mass: 442, 444 ($M+1$)⁺.

実施例 250

3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[2-(メチルアミノ)エチル]フェニル}エトキシ)-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [250] (以下、化合物 [250] という)の合成

化合物 [249] 6 mg とメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [250] 2 mg を無色油状物質として得た。

20 化合物 [250] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.85 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.76 (br, 1H), 2.86-2.77 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.75 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).
 25 mass: 455, 457 ($M+1$)⁺.

実施例 251

3-{ (1R)-1-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [251] (以下、化合物 [251] という)の合成

(1) 化合物 [249-1] 860 mg をクロロホルム 10 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 1.3 mL、塩化メタンスルホン 432 μL を加え室温で 1 時間攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した。同時に油性水素化ナトリウム 160 mg をヘキサンにて洗浄し、テトラヒドロフラン 5 mL を加え、マロン酸ジエチル 607 μL を滴下し 1 時間攪拌し、先の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下して 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ

液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し {3-クロロ-4-[(1S)-1-(メトキシメトキシ)エチル]ベンジルマロン酸ジエチル [251-1] (以下、化合物 [251-1] という) 927 mg を無色油状物質として得た。

- 5 (2) 化合物 [251-1] 927 mg をジメチルスルホキシド 7 mL に溶解し、塩化ナトリウム 174 mg、水 134 μ L を加え、170°C で一晚撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-{3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}プロパン酸エチル [251-2] (以下、化合物 [251-2] という) 277 mg と 3-{3-クロロ-4-[(1S)-1-(メトキシメトキシ)エチル]フェニル}プロパン酸エチル [251-3] (以下、化合物 [251-3] という) 53 mg を得た。
- 10

- (3) 窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 76 mg のテトラヒドロフラン溶液に、化合物 [251-2] 277 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液をゆっくり滴下した。60°C で3時間撹拌し、水、1 N 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム 5 mL に溶解した。0°C でコリジン 285 μ L、塩化ベンゾイル 138 μ L を加え、室温で一晩撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-{3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}プロピルベンゾエート [251-4] (以下、化合物 [251-4] という) 241 mg を無色油状物質として得た。
- 15
- 20

- (4) 化合物 [1-3] 86 mg と化合物 [251-4] 100 mg から実施例 249-(5)(6)の方法に準じて目的化合物 [251] 130 mg を無色固体として得た。
- 25 化合物 [251] のスペクトルデータを以下に示す。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.89-5.84 (m, 2H), 3.66 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.75 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H).
- 30 mass: 456, 458 ($M+1$)⁺.

実施例 252

- 3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[3-(メチルアミノ)プロピル]フェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [252] (以下、化合物 [252] という) の合成
- 35

化合物 [251] 30 mg とメチルアミンから実施例 50 の方法に準じて目的化合物 [252] 21 mg を無色油状物質として得た。

化合物 [252] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (br, 1H); 7.68 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.99 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.38 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.61 (m, 2H).

mass: 469, 471 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 253

3-((1R)-1-{4-[1-(*t*-ブチルアミノ)エチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [253] (以下、化合物 [253] という)の合成

(1) 化合物 [1-3] 200mg と化合物 [172-4] から実施例 197-(2)の方法に準じて 3-((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [253-1] (以下、化合物 [253-1] という) 400mg を淡黄色油状物質として得た。

(2) オキサリルジクロリド 0.46mL をジクロロメタン 10mL に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C でジメチルスルホキシド 0.77mL を加え 1 時間半攪拌した後、化合物 [253-1] 400mg をジクロロメタン 10mL に溶解したものを加え、1 時間攪拌した。トリエチルアミン 2.3mL を加え、室温まで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(1R)-1-(2-クロロ-4-ホルミルフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [253-2] (以下、化合物 [253-2] という) 230mg を淡黄色油状物質として得た。

(3) 化合物 [253-2] 210mg から実施例 39-(2)の方法に準じて 3-((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシエチル)フェニル]エトキシ)-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボン酸メチル [253-3] (以下、化合物 [253-3] という) 158mg を淡黄色アモルファスとして得た。

(4) 化合物 [253-3] 33mg と *t*-ブチルアミンから実施例 209の方法に準じて目的化合物 [253] 2.2mg を淡黄色油状物質として得た。

化合物 [253] のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=7.0$

H z, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 4H), 6.89 (q, J=8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.88-5.84 (m, 4H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 1.75 (d, J=8.0 Hz, 6H), 1.62 (brs, 2H), 1.38-1.28 (brs, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H)..

mass: 497, 499 (M+1)⁺.

実施例 254

3-{(1R)-1-[4-(1-アミノシクロプロピル)-2-クロロフェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド [254] (以下、化合物 [254] という)の合成

(1) 化合物 [172-4] 505 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.45 mL、塩化ベンゾイル 0.23 mL、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg を順に加えた。反応混合物を終夜撹拌した後、塩化ベンゾイル 0.080 mL を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン 0.080 mL を加え、5 分間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-[4-(4-tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル]-2-クロロフェニル]エチルベンゾエート [254-1] (以下、化合物 [254-1] という) 615 mg を無色油状物質として得た。

(2) 化合物 [254-1] 615 mg をテトラヒドロフラン 12 mL に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M、テトラヒドロフラン溶液、2.0 mL) を加え、10 分間撹拌した。反応混合物に酢酸 0.12 mL を加えた後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチルベンゾエート [254-2] (以下、化合物 [254-2] という) 410 mg を無色油状物質として得た。

(3) 塩化オキザリル (2.0 M、ジクロロメタン溶液、2.0 mL) をジクロロメタン 30 mL にて希釈し、-78℃に冷却した後、ジメチルスルホキシド 0.43 mL のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) を加えた。反応混合物を 15 分間撹拌した後、化合物 [254-2] 410 mg のジクロロメタン溶液 (15 mL) を加えた。混合物を -78℃にて 1 時間撹拌した後、トリエチルアミン 1.7 mL を加え、0℃まで、40 分間かけて昇温した。反応混合物をクロロホルムにて希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物をろ過後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-(2-クロロ-4-ホルミルフェニル)エチルベンゾエート [254-3] (以下、化合物 [254-3] という) 408 mg を無色油状物質として得た。

(4) 化合物 [254-3] 357 mg をピリジン 5 mL に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 100 mg を加えた。反応混合物を 60℃にて 10 分間撹拌した後、10℃まで冷却し、塩化メタンスルホ

ニル 0.35 mL を加えた。反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチルにて希釈し、1 M 塩酸、飽和食塩水にて洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、不溶物をろ別し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-(2-クロロ-4-シアノフェニル)エチルベンゾエート [254-4] (以下、化合物 [254-4] という) 296 mg を無色油状物質として得た。

(5) 化合物 [254-4] 295 mg をジエチルエーテル 5 mL に溶解し、-78℃ に冷却後、チタニウムテトライソプロポキシド 0.33 mL を加えた。反応混合物にエチルマグネシウムブロミド (3.0 M、0.76 mL) を加え、-78℃ にて 30 分間攪拌した後、30 分間かけて室温まで昇温した。反応混合物に 3 フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 0.265 mL を加え、室温にて 30 分間攪拌した後、塩酸 (1 M、3 mL) を加え、10 分間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) を加え、pH 9 に調整した後、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮後、残渣をクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-[4-(1-アミノシクロプロピル)-2-クロロフェニル]エチルベンゾエート [254-5] (以下、化合物 [254-5] という) 192 mg を無色油状物質として得た。

(6) 化合物 [254-5] 180 mg、テトラヒドロフラン 4 mL、クロロホルム 4 mL の混合物にトリエチルアミン 0.20 mL、ジ-*t*-ブチルジカルボナート 0.20 g、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 50 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、不溶物をろ過後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1S)-1-(4-{1-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}-2-クロロフェニル)エチルベンゾエート [254-6] 65 mg (以下、化合物 [254-6] という) を無色油状物質として得た。

(7) 化合物 [254-6] 65 mg、テトラヒドロフラン 1 mL、メタノール 1 mL、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、1 mL) の混合物を室温にて 1 時間攪拌し、酢酸エチルにて希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、不溶物をろ過後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*t*-ブチル (1-{3-クロロ-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}シクロプロピル)カルバメート [254-7] 45 mg を白色固体として得た。

(8) 化合物 [254-7] 43 mg から、実施例 1-(4) に記載の方法に従って、メチル 3-{(1R)-1-(4-{1-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}-2-クロロフェニル)エトキシ}-5-イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシレート [254-8] 78 mg (以下、化合物 [254-8] という) を白色固体として得た。

(9) 化合物 [254-8] 78 mg より、実施例 171-(7) に記載の方法に従って、*t*-ブチル {1-[4-((1R)-1-{[2-(アミノカルボニル)-5-イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-イルチエニル]オキシ}エチル)-3-クロロフェニル]シクロプロピル}カル

バメート〔254-9〕84mgを白色固体として得た。

(10) 化合物〔254-9〕84mgをクロロホルム4mLに溶解し、トリフルオロ酢酸4mLを加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、残渣をクロロホルム1mL、メタノール0.1mLの混合物に溶解し、トリエチルアミン0.10mLを加え撹拌した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、塩酸(メタノール溶液、1mL)を加えた後濃縮し、目的化合物〔254〕の2塩酸塩5mgを白色固体として得た。

化合物〔254〕のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.00 (br, 3H), 8.77 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.04 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.71 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.38 (br, 2H), 1.23 (br, 2H).

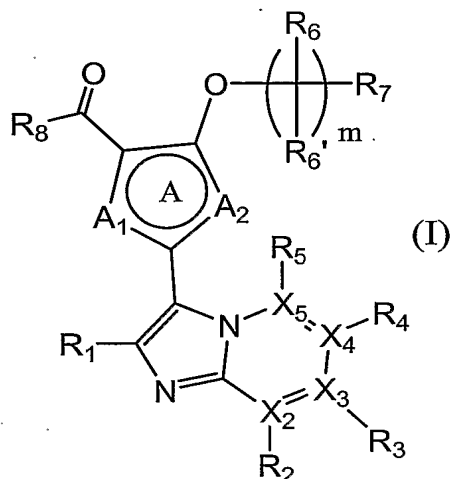
mass: 453, 455 ($M+1$)⁺.

産業上の利用の可能性

本発明に係る化合物は、優れたPLK1阻害作用及び細胞増殖阻害作用を有することから医薬の分野において有用な抗腫瘍剤として期待される。

請 求 の 範 囲

1. 一般式[I]:



5 [式中、

A環は、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含む、5員環の芳香族複素環基であり、

A₁及びA₂は、同一若しくは異なつて、CH、窒素原子、NH、硫黄原子、又は酸素原子であるが、A₁及びA₂が同時にCHであることなく、

- 10 X₂、X₃、X₄、及びX₅は、すべてが炭素原子であるか、又は、X₂、X₃、X₄、及びX₅のいずれか1個が窒素原子であり、残りすべてが炭素原子であり（ここで、X_i（iは、2、3、4又は5である。）が、窒素原子であるとき、その対応するR_i（iは、2、3、4又は5である。）は、X_iと一緒になつて窒素原子を形成する。））、

mは、1又は2の整数であり、

- 15 R₁は、水素原子、ハロゲン原子で1個又は2個以上置換されてもよいメチル基、又は<置換基群α>から選択される置換基であり、

R₂、R₃、R₄、及びR₅は、同一若しくは異なつて、水素原子又は-Y₁-Y₂-Y₃-Y₄であり〔ここで、

- 20 Y₁は、単結合、CH₂、CH(CH₃)、O、S、SO、SO₂、CO、CONH、又はNHCOであり；

- Y₂は、単結合又は(CW_iW_i')_nであり（ここで、nは、1ないし4のいずれかの整数であり、iは、1ないしnのいずれかの整数であり、(CW_iW_i')_nは、n=1のとき(CW₁W₁')を表し、n=2のとき(CW₁W₁')-(CW₂W₂')を表し、n=3のとき(CW₁W₁')-(CW₂W₂')-(CW₃W₃')を表し、n=4のとき(CW₁W₁')-(CW₂W₂')-(CW₃W₃')-(CW₄W₄')を表し、ここで、W₁、W₂、W₃、及びW₄並びにW₁'、W₂'、W₃'、及びW₄'は、同一若しくは異なつて、水素原子、低級アルキル基、又は<置換基群β₁>から選択される置換基である。）；

- Y₃は、単結合、NH、NR_a、S、O、又はCOOであり（ここで、R_aは、<置換基群β₁>から選択される置換基、又は<置換基群β₁>から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又

は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基である。) ;

Y_4 は、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、 $R_b C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ 、 $NR_d R_d' - (CHZ_2)_q - C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ 、 $NR_e R_e' - (CHZ_3)_r - C(=O) - (CHZ_1)_p -$ 、シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、又は該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基（ここで、

当該シクロアルキル基、脂肪族複素環基、アリール基、アラルキル基、又はヘテロアリール基は、下記：

- 1) 低級アルキル基；
- 2) ＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基；
- 3) ＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基；
- 4) $R_b C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ ；
- 5) $NR_d R_d' - (CHZ_2)_q - C(=O) NR_c - (CHZ_1)_p -$ ；
- 6) $NR_e R_e' - (CHZ_3)_r - C(=O) - (CHZ_1)_p -$ ；及び
- 7) 置換されてもよいシクロアルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する2個の水素原子が、オキソ基で置換されていてもよく；

- p 、 q 、及び r は、同一若しくは異なって、0、1、又は2であり；
 Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；
 R_b は、＜置換基群 β_2 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_2 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基であり；

- R_c は、水素原子、＜置換基群 β_2 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_2 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基であり；

R_d 及び R_d' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

- R_e 及び R_e' は、水素原子又は低級アルキル基であるか、或いは、 R_e 及び R_e' は、その結合する窒素原子とともに、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基から選択される脂肪族複素環基を形成する。)である。]、

但し、上記 X_i (i は、2、3、4又は5である。)が、窒素原子であるとき、その対応する R_i (i は、2、3、4又は5である。)は、 X_i と一緒に窒素原子を形成し、

- R_6 及び R_6' は、同一若しくは異なって、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい低級アルキル基、又はシクロアルキル基であるか、或いは R_6 及び R_6' が一緒になって、オキソ基を形成するが、但し、 m が2のとき、隣接する2組の R_6 及び R_6' が共にオキソ基を形成することはない。) 、

R_7 は、置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基であり、

R_8 は、アミノ基又はヒドロキシ基であり、

<置換基群 α >、<置換基群 β_1 >及び<置換基群 β_2 >は、下記のように定義される。

<置換基群 α >:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びアミノ基

5 <置換基群 β_1 >:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、及びカルボキシル基

10 <置換基群 β_2 >:

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、及び低級アルカノイル基]で示される化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

15 2. R_1 が水素原子であり； 及び、

R_2 及び R_5 が、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、又はハロゲン原子で1個ないし3個置換されていてもよいメチル基である、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

20 3. R_7 が、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基であり（ここで、当該フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、又はピロリル基は、下記:

1) <置換基群 γ_1 >から選択される置換基；

2) <置換基群 γ_4 >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい、低級アルキル基（ここで、当該置換基は、ヒドロキシ低級アルキル基でさらに置換されていてもよく、また、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該低級アルキル基中、同一の炭素原子に結合する2個の低級アルキル基が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよい。）；

3) <置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、<置換基群 γ_2 >から選択される脂肪族複素環基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

4) <置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、<置換基群 γ_1 >から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、<置換基群 γ_2 >から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基（ここで、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよい。）；

5) $-(CR_fR_{f'})_k-NR_9R_{10}$ （ここで、

k は、1、2、又は3であり；

R_f 及び R_f' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、また、 R_f 及び R_f' が両方ともに低級アルキル基であるとき、同一の炭素原子に結合する R_f 及び R_f' が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよく；

- 5 $-(CR_f R_f')_k-$ 中の水素原子は、1個又は2個以上のハロゲン原子で置換されてもよく；
 R_g は、水素原子又は低級アルキル基であり；

- R_{10} は、水素原子、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基；シクロアルキル基；ピリジル基、ピラジニル基、及びピリミジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基；ピリジル基、ピラジニル基、及びピペリジニル基からなる群から選択される芳香族複素環基で置換される低級アルキル基；又は＜置換基群 γ_3 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該シクロアルキル基、芳香族複素環基、及び、脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）；及び

- 15 6) $-OR_{11}$ (ここで、 R_{11} は、下記 a) 又は b))：

a) $-(CH_2)_1-NR_{12}R_{13}$ (ここで、
 1 は、2、又は3であり；

- R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基であるか、或いは

- R_{12} 及び R_{13} が、その結合する窒素原子と一緒に、＜置換基群 γ_2 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、ここで、当該脂肪族複素環基は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基、及び／又は、＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）；又は

- 25 b) ＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基、である。）；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、＜置換基群 γ_1 ＞、＜置換基群 γ_2 ＞、＜置換基群 γ_3 ＞、及び＜置換基群 γ_4 ＞が、下記：

＜置換基群 γ_1 ＞：

- 30 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び R_aCONR_b- (ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。)

＜置換基群 γ_2 ＞：

ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、及びチオモルホリノ基 (ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。)

<置換基群 γ_3 > :

ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、オキシラニル基、及びチオラニル基（ここで、当該脂肪族複素環基中の、同一炭素原子に結合する2個の水素原子がオキシ基で置換されていてもよく、また、当該脂肪族複素環基中の、 $-S-$ は、 $-SO_2-$ で置換されていてもよい。）

5 <置換基群 γ_4 > :

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び R_aCONR_b- （ここで、 R_a は、低級アルキル基であり、 R_b は、水素原子又は低級アルキル基である。）
 10 である、請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

4. X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のすべてが炭素原子であるか、又は、 X_2 、 X_4 、及び X_5 が炭素原子であり、 X_3 は窒素原子であり； 及び、 R_8 がアミノ基である、請求項3記載の化合物又はその
 15 薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

5. A_1 が硫黄原子であり、かつ、 A_2 がCH又は窒素原子であり；及び、 m が1である、請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

6. R_6 及び R_6' が、同一若しくは異なって、水素原子又はメチル基であるが、両者が同時にメチル基であることなく；

R_7 が、フェニル基であり、当該フェニル基は、下記：

1) <置換基群 γ_1 > から選択される置換基；

2) <置換基群 γ_4 > から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい、低級アルキル基（ここで、当該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよく、また、当該低級アルキル基中、同一の炭素原子に結合する2個の低級アルキル基が一緒になって、炭素数3個ないし5個の環状構造を形成してもよい。）；

3) <置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい、<置換基群 γ_2 > から選択される脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基；

4) $-(CH_2)_k-NR_9R_{10}$ （ここで、

k は、1、2、又は3であり；

R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり；

R_{10} は、水素原子、<置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基、又は炭素数5個ないし6個のシクロアルキル基であり、ここで、当該シクロアルキル基は、<置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基、及び/又は、<置換基群 γ_1 > から選択される同一若しくは異なる置換基で置換されてもよい低級アルキル基、で1個又は2個以上置換されてもよい。）；及び

5) $-O-R_{11}$ （ここで、 R_{11} は、 $-(CH_2)_1-NR_{12}R_{13}$ であり、ここで、

1 は、2、又は3であり；

R_{12} 及び R_{13} は、同一若しくは異なって、水素原子、低級アルキル基、又は＜置換基群 γ_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換される低級アルキル基である）：

5 から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよく、＜置換基群 γ_1 ＞、＜置換基群 γ_2 ＞、及び＜置換基群 γ_4 ＞が、下記：

＜置換基群 γ_1 ＞：

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、

10 低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基

＜置換基群 γ_2 ＞：

ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基、

＜置換基群 γ_4 ＞：

15 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシル基、である、請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

20 7. R_7 が、ハロゲン原子、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で少なくとも2位が置換されたフェニル基である、請求項6記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

8. R_3 及び R_4 が、同一若しくは異なって、水素原子又は $-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4$ であり〔ここで、

Y_1 は、単結合、 CH_2 、又はOであり；

25 Y_2 は、単結合又は (CW_1W_1') $_n$ であり（ここで、 W_1 、 W_1' 、 n は、請求項1と同じである。）；

Y_3 は、単結合、NH、又はN(CH_3)であり；

30 Y_4 は、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基；＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基；アゼチジル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリノ基から選択される脂肪族複素環基；ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール基；又は、該ヘテロアリール基で置換される低級アルキル基であり（ここで、当該脂肪族複素環基及びヘテロアリール基は、下記：

1) 低級アルキル基；

35 2) ＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基； 及び

3) ＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基で置換される低級アルキル基；

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。）；及び、

＜置換基群 β_1 ＞が、

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ

基、低級アルキルスルホニル基、及びカルボキシ基、である。]、請求項7記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

9. R_7 が、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH_2-NR_9R_{10}$ （ここで、 R_9 は、水素原子又は低級アルキル基であり； R_{10} は、ヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキル基である。）で、その4位がさらに置換されたフェニル基である、請求項8記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

10. R_2 、 R_3 及び R_5 が、いずれも水素原子であり；

R_4 が、水素原子、＜置換基群 β_1 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 β_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい低級アルキル基であり；

＜置換基群 β_1 ＞が、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、及びメチルスルホニル基、である、請求項9記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくはエステル。

11. (a) 3-[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(b) 5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル-3-[1-(2-ニトロフェニル)エトキシ]チオフェン-2-カルボキシアミド、

(c) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

(d) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

(e) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-[6-(ピペラジン-1-イルメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

(f) 3-{1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(g) 3-[(1R)-1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(h) 3-[(1R)-1-{4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(i) 3-{(1R)-1-[4-[(t-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ}-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(j) 3-[(1R)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-{[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルチオフェン-2-カルボキシアミド、

(k) 3-[(1R)-1-(2-クロロ-4-{[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)アミノ]メチル}フェニル)エトキシ]-5-(6-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-

イル) チオフェン-2-カルボキシアミド、

(l) 3-((1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-(6-シアノイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド、

5 (m) 3-((1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ)-5-(6-シアノイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアミド、

(n) 3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

10 (o) 3-((1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

(p) 3-((1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ)-5-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキシアミド、

15 (q) 3-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ]-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド、

(r) 3-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド、

20 (s) 3-((1R)-1-{4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-クロロフェニル}エトキシ)-5-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド、

25 (t) 4-((1R)-1-[4-[(*t*-ブチルアミノ)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エトキシ)-2-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド、

(u) 4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-[6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド、

30 (v) 4-((1R)-1-{2-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}エトキシ)-2-{6-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド、

(w) 3-((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-5-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル}チオフェン-2-カルボキシアミド、又は

35 (x) 4-((1R)-1-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エトキシ)-2-{6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド、である、請求項1記載の化合物又はその薬学的

に許容される塩若しくはエステル。

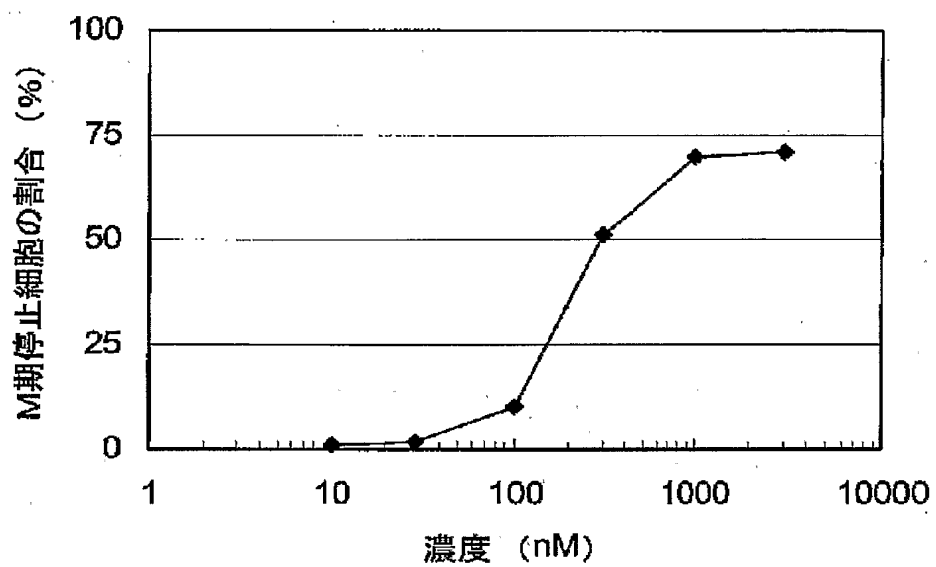
5 1 2. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの少なくとも 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

10 1 3. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの少なくとも 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、PLK1 阻害剤。

1 4. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの少なくとも 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

1 / 1

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/444 (2006.01),
 A61K31/4545 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01),
 A61K31/5025 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/444 (2006.01),
 A61K31/4545 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01),
 A61K31/5025 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2003/092595 A2 (MERCK & CO., INC.), 13 November, 2003 (13.11.03), Claims; compounds 1 to 12 & JP 2005-530745 A & EP 1503757 A & CA 2483084 A & US 2005/0176753 A1 | 1-14 |
| A | JP 2003-518123 A (SUGEN, INC.), 03 June, 2003 (03.06.03), Claims & US 2004/0053924 A1 & EP 1244672 A & WO 2001/046196 A1 & AU 2728201 A & CA 2395520 A | 1-14 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 February, 2006 (09.02.06)

Date of mailing of the international search report
21 February, 2006 (21.02.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020763

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2002/088107 A1 (Eisai Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), Claims; examples 94 to 97, 410 to 420, 439 to 447 & EP 1382603 A1 | 1-14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020763

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01), **C07D487/04**(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01), **C07D487/04**(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/04 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/444 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01),
A61K31/497 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K31/5025 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01),
A61P35/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D487/04 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/04 (2006.01), A61K31/437 (2006.01), A61K31/444 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01),
A61K31/497 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K31/5025 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01),
A61P35/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D487/04 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報 | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | WO 2003/092595 A2 (MERCK & CO., INC) 2003. 11. 13, 特許請求の範囲, 化合物 1-12 & JP 2005-530745 A & EP 1503757 A & CA 2483084 A & US 2005/0176753 A1 | 1-14 |
| A | JP 2003-518123 A (スーヰェン・インコーポレーテッド) 2003. 06. 03, 特許請求の 範囲 & US 2004/0053924 A1 & EP 1244672 A & WO 2001/046196 A1 & AU 2728201 A & CA 2395520 A | 1-14 |

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 0 2 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 2 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政立

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

8 6 1 9

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO 2002/088107 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 11. 07, 特許請求の範囲, 実施例 94-97, 410-420, 439-447 & EP 1382603 A1 | 1-14 |